

**Beeinflussung der Freisetzungs-
geschwindigkeit von Ciclopiroxolamin aus
Pudern mit Hilfe von Sprüheinbettungen**

Hans Paul Maximilian Hilmer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Beeinflussung der Freisetzungsgeschwindigkeit von
Ciclopiroxolamin aus Pudern mit Hilfe von Sprüheinbettungen

D I S S E R T A T I O N

der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von

HANS PAUL MAXIMILIAN HILMER
aus München

München 1986

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. K. Thoma

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. E. Reimann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.1987

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. K. Thoma,

danke ich für die Auswahl des Themas, die wissenschaftliche Anleitung sowie die wertvolle Förderung und Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Untersuchungen.

Außerdem danke ich Herrn Dr. G. Ross, Herrn Dr. W. Petri und Herrn Dr. W. Dittmar, Hoechst AG., Frankfurt, für die zahlreichen Anregungen zum Fortgang der Arbeit und die Diskussion der Untersuchungsergebnisse.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>E i n f ü h r u n g</u>	11
B. <u>E r g e b n i s s e d e r U n t e r -</u> <u>s u c h u n g e n</u>	
I. Entwicklung eines Modells zur in vitro-Bestimmung der Freisetzung von Ciclopiroxolamin und seinen Sprüheinbettungen aus Pudern	14
1. Anforderungen an ein Freisetzungsmodell für Puderzubereitungen	14
2. Untersuchung der Arzneistoff-Freisetzung mit einfachen Modellen	15
3. Entwicklung und Erprobung einer Freisetzungs- meßzelle für die kontinuierliche Bestimmung der Arzneistoff-Freisetzung aus Pudern	16
3.1 Abhängigkeit der Freisetzungswerte von der Membranbeschaffenheit	19
3.2 Bestimmung der Feuchtigkeitsabgabe aus der Gelatinemembran im Vergleich mit menschlicher Haut	24
4. Entwicklung einer Meßanordnung mit zwei Frei- setzungszellen zur halbkontinuierlichen Be- stimmung der Freisetzung von Ciclopiroxol- amin aus Pudern	26
5. Entwicklung eines Rechner-Photometersystems zur Prozeßsteuerung und Meßwertaufnahme der Meßanordnung mit zwei Freisetzungszellen . . .	28
5.1 Entwicklung von Programmen zur Prozeßsteuerung, Meßwerterfassung und Auswertung	30
6. Diskussion der Ergebnisse	35
II. Untersuchung der in vitro-Freisetzungsgeschwindig- keit von Ciclopiroxolamin aus Sprüheinbettungen . . .	38

	Seite
1. Einfluß des Arznei-Hüllstoffverhältnisses	39
2. Einfluß des Hüllmaterials	43
3. Einfluß von Zusatzstoffen	46
4. Diskussion der Ergebnisse	48
 III. Untersuchungen zur Beeinflussung von Pulvereigen- schaften durch Sprüheinbettungsverfahren	50
1. Einfluß auf die Teilchengröße	50
2. Einfluß auf die Oberfläche	54
3. Einfluß auf das Schütt- und Stampfvolumen	58
4. Einfluß auf das Feuchtigkeitsaufnahmevermögen	60
5. Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Sprüheinbettungen	62
6. Diskussion der Ergebnisse	64
 IV. Untersuchungen zur Stabilität von Ciclopiroxolamin bei der Herstellung und Lagerung von Sprüheinbettun- gen und bei der Sprühtrocknung	67
1. Einfluß von Sprühtrocknungsparametern auf die Stabilität während des Trocknungsvorganges	67
1.1 Maßnahmen zur Vermeidung von Instabilität während des Einbettungsvorganges	72
1.2 Spektroskopische und titrimetrische Befunde zum Nachweis der Stabilität	74
1.3 Diskussion der Ergebnisse	79
2. Befunde zur Lagerstabilität der Sprühein- bettungen	81
2.1 Untersuchung der Freisetzungstabilität	85
2.2 Stabilität der Kristallinität	86
2.3 Diskussion der Ergebnisse	88
 V. Entwicklung von Puderrezepturen mit Ciclopiroxolamin	90
1. Auswahlkriterien für Pudergrund- und Hilfs- stoffe	90
1.1 Befunde zur Kompatibilität von Pudergrund- stoffen mit Ciclopiroxolamin	91

1.2	Untersuchungen zum Einfluß der Pudergrund- lage auf die Freisetzungsgeschwindigkeit von Ciclopiroxolamin	93
2.	Diskussion der Ergebnisse	95

C. Experimenteller Teil

I.	Bestimmung der Freisetzung aus Sprüheinbettungen und Pudern	98
1.	Rührermodell	98
2.	Herstellung und Prüfung der Membran des Gelatinemembran-Freisetzungsmodells	100
2.1	Geräte und Materialien	100
2.2	Herstellung der Membranen	100
2.3	Bestimmung der Membrandicke und des Membran- gewichtes	101
2.4	Bestimmung der Feuchtigkeitsabgabe durch die Freisetzungsmembran und durch menschliche Haut . .	102
3.	Freisetzungsapparatur und Versuchsdurchführung . .	102
3.1	Geräte und Materialien	102
3.2	Beschreibung des Modells	103
3.3	Durchführung der Freisetzungsversuche	105
4.	Rechnergesteuerte Zweifach-Apparatur	107
4.1	Geräte und Materialien	107
4.2	Steuer- und Ausgabeprogramm	107
5.	Auswerteprogramm für die Freisetzungsdaten	112
II.	Herstellung der Sprüheinbettungen	119
1.	Geräte und Materialien	119
2.	Rezeptur und Herstellung	119
3.	Bestimmung der Sprühlösungsviskosität	122
III.	Untersuchungen zu den Pulvereigenschaften	123
1.	Bestimmung der Korngrößenverteilung	123
2.	Bestimmung der spezifischen Oberfläche	124

	Seite
3. Rasterelektronenmikroskopie	124
4. Lichtmikroskopische Untersuchungen	125
5. Bestimmung von Schütt- und Stampfvolumen	125
6. Bestimmung des Feuchtigkeitsaufnahmevermögens	127
IV. Untersuchungen zur Stabilität	128
1. Gehaltsbestimmung	128
1.1 Geräte und Materialien	128
1.2 Titration des Säurebestandteils	128
1.3 Titration des Ethanolaminbestandteils	128
2. Spektroskopische Methoden	129
2.1 Geräte und Materialien	129
2.2 Probenvorbereitung und Aufnahme der Spektren	129
3. Röntgendiffraktometrie	130
4. Einlagerung der Proben	131
D. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	132
E. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	137

A. E i n f ü h r u n g

Die Therapie von Pilzinfektionen der Haut wird überwiegend mit spezifisch wirksamen Antimykotika und mit desinfizierenden Stoffen durchgeführt (1).

Neben Thiocarbaminsäurederivaten wie Tolnaftat oder halogenierten Phenolen wie Dichlorophen haben insbesondere die Imidazolderivate Clotrimazol, Miconazol, Econazol oder Isoconazol Eingang in die Mykose-therapie gefunden (2,3).

Aus der Gruppe der antimykotisch wirksamen Hydroxy-pyridone hat Ciclopirox bzw. seine Ethanolaminverbindung Ciclopiroxolamin als Breitspektrum-Antimykotikum mit antibakteriellen Eigenschaften Bedeutung erlangt (4-7).

Das antimykotische Spektrum von Ciclopiroxolamin umfaßt sowohl Dermatophyten als auch humanpathogene Hefen und Schimmelpilze. Die Substanz dringt gut in die Haut und auch in das Hornmaterial der Nägel ein, was für die ausgeprägte antimykotische Wirksamkeit Voraussetzung ist (9,10).

Die Anwendung kann in Form von Lösungen, Cremes oder Pudern erfolgen, wobei Creme und Lösung zumeist gegen akute Infektionen, die Puder dagegen überwiegend zur Vorbeugung oder Nachbehandlung eingesetzt werden.

Cremes und Lösungen werden beim akuten Prozeß mehrmals täglich auf die infizierte Stelle aufgebracht.

Naturgemäß ist, auch bei täglich mehrmaliger Anwendung, die Compliance im akuten Entzündungsstadium günstiger zu beurteilen, als in der weitgehend symptomlosen Nachbehandlungsphase. Deshalb sollte gerade bei Vorbeugung und Nachbehandlung die bequemere einmalige Arzneimittelanwendung pro Tag angestrebt werden.

Das Applikationsintervall eines Dermatikums hängt von der Hautbeschaffenheit im Einzelfall, den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes und von der Wahl der Grundlagen bzw. Hilfsstoffe ab.

Da Ciclopiroxolamin neben seinen ausgeprägten Penetrationseigenschaften auch eine vergleichsweise steile Dosis-Wirkungskurve aufweist, können bei nicht retardierten Zubereitungen unnötig hohe Arzneistoffkonzentrationen in der Haut auftreten (11). Mit überhöhten Ciclopiroxolaminspiegeln wird keine wei-

tere Steigerung des therapeutischen Effektes erreicht. Dagegen muß jedoch das Auftreten von Hautirritationen in Betracht gezogen werden.

Somit sollten durch eine gesteuerte Abgabe von Ciclopiroxolamin aus seinen topischen Arzneiformen nicht nur die Compliance positiv beeinflußt werden, sondern auch unerwünschte Wirkungen vermieden werden.

Auf dem Gebiet der streichfähigen Zubereitungen bestehen bereits Möglichkeiten der Freigabesteuerung, die sowohl mit in vitro-Versuchen als auch mit in vivo-Testanordnungen überprüft wurden (9).

Prinzipien zur Steuerung der Ciclopiroxolamin-Freisetzung aus seinen Puderzubereitungen wurden dagegen bisher nicht beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher ein geeignetes Retardierungssystem entwickelt und geprüft werden.

Neben den gängigen Mikroverkapselungsverfahren wie der Koazervation erschienen Sprüheinbettungsverfahren aussichtsreich als Freisetzung-verzögernde Umhüllung des Arzneistoffes (12,13). Mit Hilfe der Sprüheinbettung lassen sich in kontinuierlichen Arbeitsgängen sehr feine Pulver herstellen, die je nach Hüllmaterial und Kristallmodifikation des Sprühproduktes eine vergrößerte oder verringerte Lösegeschwindigkeit aufweisen. Hüllmaterialien, die für Sprüheinbettungsverfahren in Betracht kommen, sind durchweg Filmbildner, die einen hohen Erstarrungspunkt besitzen, in geeigneten Sprühlösungsmitteln löslich sind und mit dem Arzneistoff keine Unverträglichkeiten aufweisen.

Das vielfach für Sprüheinbettungen verwendete Polyvinylpyrrolidon ist ebenso wie andere stark hydrophile Stoffe für Retardierungsanwendungen ungeeignet, da hier meist eine Vergrößerung der Lösungsgeschwindigkeit beobachtet wird. Somit ist in der Gruppe der Cellulosederivate der wasserunlöslichen Ethylcellulose der Vorzug vor der Methylcellulose oder Hydroxypropylcellulose zu geben.

Weniger geeignet erscheinen auch die ionisierbaren Filmbildner wie Polymethacrylate oder Celluloseacetatphthalate, da mit den ionischen Komponenten des Ciclopiroxolamin Wechselwirkungen zu erwarten sind.

Sprüheinbettungs- und Sprühtrocknungsverfahren führen in der Regel zu amorphen Produkten mit hohem Energieinhalt. Im Verlauf der Lagerung, aber auch schon während der Herstellung werden vielfach Rekristallisationen und somit physikalische Instabilitäten beobachtet (14).

Auch die chemische Stabilität kann durch Sprühtrocknungs- und Einbettungsvorgänge positiv oder negativ beeinflusst werden. Deshalb befaßt sich ein Teil der Arbeit mit der Stabilität von Ciclopiroxolamin während der Trocknungsvorgänge und während der Lagerung.

Puder werden heute mit Ausnahme der antimykotisch und antibiotisch wirksamen Zubereitungen überwiegend nicht als Träger hochwirksamer Arzneistoffe eingesetzt. Ihre Funktionen wie Sekretabsorption, Gleitwirkung und Abdeckeigenschaften sind nicht Wirkstoff-gebunden, sondern beruhen vielmehr auf den physikalischen Eigenschaften der Komponenten. Dies mag ein Grund dafür sein, daß bisher für die vorliegende Problemstellung nur weniger geeignete Verfahren und Testmodelle zur Bestimmung der Wirkstoff-Freisetzung aus Pudern in der Literatur verfügbar sind. Erst in jüngster Zeit befassen sich Arbeiten mit der speziellen Problematik der Freisetzung von Antimykotika aus Pudern (15).

Für die vorliegenden Untersuchungen war es deshalb erforderlich, ein Freisetzungsmodell zu entwickeln, das den besonderen Anforderungen bei der Prüfung von Ciclopiroxolamin-Pudern angepaßt ist.

Dabei sollte nicht nur der Einfluß des Einkapselungsverfahrens auf die Freisetzung erfaßt, sondern auch die Veränderung der Freisetzung durch unterschiedliche Pulvergrundlagen untersucht werden.

B. Ergebnisse der Untersuchungen

I. Entwicklung eines Modells zur in vitro-Bestimmung der Freisetzung von Ciclopiroxolamin und seinen Sprüheinzubereitungen aus Pudern

1. Anforderungen an ein Freisetzungsmodell für Puderzubereitungen

Die Freigabegeschwindigkeit von Arzneistoffen aus Dermatika wird vielfach mit in vivo-Testmethoden an Tier und Mensch geprüft (16-19). Da biologische Prüfungen sowohl mit entsprechendem Aufwand als auch häufig mit großen Meßwertstreuungen behaftet sein können, ist zum Zweck der Rezepturoptimierung die Ermittlung der Freisetzungsscharakteristika mit möglichst einfachen in vitro-Versuchen anzustreben (20).

In der Literatur finden sich zwar zahlreiche Freisetzungsbestimmungen von Arzneistoffen aus Salben (21-23), Geräte oder Methoden zur Freisetzungsbestimmung aus Pudern sind jedoch sehr selten beschrieben worden (24). Freigabemodelle für Salben versuchen häufig nicht ausschließlich den Liberationsvorgang, sondern auch die Penetration und Permeation des Arzneistoffes in exzidierte Menschenhaut oder vergleichbare Membranen zu simulieren (25). Bei Pudermodellen steht jedoch die Bestimmung der Liberation im Vordergrund, die stark abhängig von der Feuchtigkeitsabgabe durch die Haut ist. Deshalb sollte der Schwerpunkt bei der Entwicklung eines Freisetzungsmodells für Puder nicht auf der möglichst exakten Imitation der Zusammensetzung der menschlichen Haut, sondern auf einer vergleichbaren Feuchtigkeitssimulation liegen.

In Tab. 1 sind die Anforderungen, welche an ein Puderfreisetzungsmodell zu stellen sind, zusammengefaßt.

- o annähernde Übereinstimmung des Freisetzungsmediums mit den Hautoberflächenflüssigkeiten nach Art und Menge
- o konstante, der Hautoberfläche angepaßte Versuchstemperatur
- o reproduzierbare Probenaufbringung unter anwendungsgerechten Bedingungen
- o gut reproduzierbare quantitative Erfassung des freigesetzten Arzneistoffes
- o Stabilität des Arzneistoffes während der Versuchsdauer

Tab. 1 Anforderungen, welche idealerweise an ein in vitro-Modell zur Bestimmung der Arzneistoff-Freisetzung aus Pudern zu stellen sind.

Im folgenden wird der Versuch der schrittweisen Annäherung an diese Anforderungen beschrieben.

2. Untersuchung der Arzneistoff-Freisetzung mit einfachen Modellen

Rührermodell

Lösungsgeschwindigkeitsprofile von festen Arzneiformen können mit vergleichsweise geringfügigem apparativem Aufwand durch den Einsatz von Rührermodellen erhalten werden. Die Probe wird dabei unter genormten Bedingungen in einem großen Überschuß Lösungsmittel gerührt. Die Bestimmung des gelösten Anteils erfolgt diskontinuierlich oder kontinuierlich durch geeignete Methoden.

Bei nicht komprimierten Pulvern können sich dabei Benetzungsschwierigkeiten ergeben, welche durch Netzmittelzusatz oder Veränderung an Rührer oder Probengefäß kompensiert werden können. Die Sprüheinbettungen von Ciclopiroxolamin in Ethylcellulose werden von wäßrigen Systemen meist nur ungenügend benetzt und neigen zur Flotation. Eine ausreichende Durchmischung der Suspension aus Einbettungen und Freigabelösungsmittel konnte unter Vermeidung von Netzmitteln durch Verwendung eines Doppel-

blattrührers erreicht werden. Der obere der beiden Rührflügel durchmischt dabei intensiv die oberste Flüssigkeitsschicht. Die Gehaltsbestimmung erfolgt photometrisch nach diskontinuierlicher Probenentnahme über Glaswollefilter. Mit dieser Methode können zufriedenstellende Lösungskurven erstellt werden. Da sie aber den Verhältnissen auf der Haut auch nicht annähernd entspricht, kann sie nur zur groben Abschätzung des tatsächlichen Freisetungsverhaltens unter Hautbedingungen oder zur Überprüfung der Chargenreproduzierbarkeit eingesetzt werden.

Papierdiffusionsmodell

Die Reduzierung des Feuchtigkeitsangebots sollte hautähnlichere Bedingungen schaffen. Dazu werden Filterpapierscheiben übereinander auf eine Glasplatte gelegt, mit definierten Puffermengen getränkt und mit einer weiteren Filterpapierscheibe, auf welcher vorher die Pulverprobe homogen verteilt wurde, bedeckt. Eine abschließend auf die Proben aufgelegte Glasplatte dient als Abdeckung. Nach mehrstündiger Entwicklungsdauer werden das oberste Filterpapier mit den Pulverresten entfernt und die unteren Papiere mit Puffer eluiert. Im Eluat wird der Anteil freigesetzten Arzneistoffes bestimmt.

Mit dieser Methode konnten pH und Flüssigkeitsmenge den physiologischen Gegebenheiten etwas angenähert werden. Die Meßwertstreuungen mit relativen Standardabweichungen von 15-30% aus jeweils 5 Einzelwerten sind jedoch für eine Auswertung zu groß.

3. Entwicklung und Erprobung einer Freisetzungsmeßzelle für die kontinuierliche Bestimmung der Arzneistoff-Freisetzung aus Pudern

Von PETRI wurde ein von BRUNNER und SPEISER verbessertes Freisetzungsmodell nach BHAVNAGRI verwendet, um die Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus Salben zu testen (26). Hierbei wird ein Membranfilter zur Abgrenzung von Salbe und Lösemedium verwendet. Die photometrische Bestimmung des freigesetzten Arznei-

stoffes erfolgt kontinuierlich. Dieses für halbfeste Zubereitungen gut geeignete Modell war, wie eigene Untersuchungen zeigten, aus Gründen der ungleichmäßigen und ungenügend reproduzierbaren Durchfeuchtung des Pulvergutes, nicht für Puderanalysen anwendbar.

Es war deshalb eine Freisetzungszelle zu entwickeln, welche einen reproduzierbaren Kontakt des Lösemediums mit dem Testpulver gewährleistet und geeignet ist, die Freisetzungsbedingungen auf der Haut für Ciclopiroxolamin zu simulieren. So wurde, ausgehend von einer dünnen, mit Formaldehyd gehärteten Gelatinefolie, welche sowohl Donor- und Akzeptorkompartiment voneinander abtrennen, als auch eine reproduzierbare Feuchtmengensmenge bereitstellen soll, ein geschlossenes Durchfluß-Freisetzungssystem entwickelt. Ein mehrteiliger Membranhalter (Abb. 1) sorgt für die straffe Membranfixierung und die Abdichtung des Donorkompartiments gegen die Akzeptorflüssigkeit. Bohrungen im Membranhalter dienen dem Druckausgleich und zur Aufnahme der Schläuche für die kontinuierliche Probennahme und -rückführung. Ein Magnetrührkern im Zellunterteil dient der intensiven Durchmischung der Akzeptorflüssigkeit. Das Zellunterteil ist in einen Durchflußtemperiermantel so eingepaßt, daß die Zelle um etwa 7 Grad nach vorne geneigt ist. Durch diese geringfügige Neigung wird erreicht, daß sich bildende Luftblasen nicht unter die Membran, sondern zum höher liegenden Druckausgleichsloch gelangen können. Die Akzeptorflüssigkeit wird kontinuierlich über eine Schlauchpumpe zu einem Spektralphotometer gepumpt und nach Extinktionsmessung zurück in die Zelle geführt.

Nach Vorbereitung und Temperierung der Freisetzungszelle wird die abgewogene Puderprobe auf der Membran gleichmäßig verteilt und mit einer Teflonscheibe verdichtet, um einen gleichmäßigen Kontakt der Probe mit der Membran zu erreichen. Ein Glasplättchen bildet den Verschuß des Donorkompartiments, so daß eine feuchte Kammer mit 7,7 ml Luftraum entsteht. Das Herabtropfen von Kondenswasser auf die Probe kann durch das Aufbringen von Filterpapierstreifen auf das Glasplättchen vermieden werden.

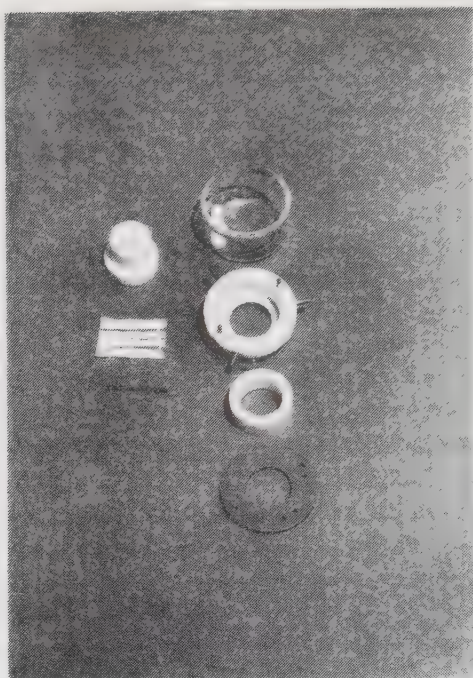


Abb. 1 Freisetzungszelle für Puder im demon-
strieren Zustand

Auswahl des Materials

Ciclopiroxolamin zeigt eine ausgeprägte Neigung zur Sorption an zahlreiche Plaste und Elaste. Ferner ist die Komplexbildung mit Eisen- und anderen Metallionen bekannt (32,33). Da die Verwendung von Plast- und Elastmaterial für die Produktförderung und als Zellbestandteil unumgänglich ist, wurden Sorptionsversuche mit den zu verwendenden Materialien, wie Schlauchmaterial, Teflon und Gelatinemembranen durchgeführt. Wie aus Tab. 2 hervorgeht, sind neben Teflon als festem Werkstoff, Viton als Pumpenschlauchmaterial und Gelatinefolien als Membranmaterial geeignet. Neue Vitonschläuche zeigen zwar eine geringe Ciclopiroxolaminsorption, sorbieren aber nach einmaliger Sättigung keine meßbaren Arzneistoffmengen mehr.

Material	Sorption von Ciclopiroxolamin in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
Teflon	0
Polycarbonat	0
Gelatinemembran	0
Tygonschlauch	38
Vitonschlauch neu	12
Vitonschlauch gesättigt	0

Tab. 2 Sorption von Ciclopiroxolamin aus wäßrigen Pufferlösungen pH 7 an Kunststoffmaterialien

Es wurde auch die Verwendbarkeit von Metallen als Konstruktionsmaterial geprüft. Der Kontakt von Ciclopiroxolamin-Lösungen mit Eisen, Aluminium und Messing führt innerhalb kurzer Zeit zu Verfärbungen und Fällungen in der Lösung.

So wurden für Teile der Freisetzungssapparatur, welche in Kontakt mit Ciclopiroxolamin treten können, ausschließlich Glas, Teflon, Viton und gehärtete Gelatine verwendet.

3.1 Abhängigkeit der Freisetzungswerte von der Membranbeschaffenheit

Die beschriebene Freisetzungszelle gestattet den Einsatz aller Membranen, welche zuverlässig Donor- und Akzeptorkompartiment trennen können und gleichzeitig die erwünschten Eigenschaften bezüglich der Meß-Problemstellung besitzen. Die Literatur beschreibt eine Vielfalt von Membranmaterialien, welche zur Simulation des Hautorganes in Freigabemodellen für Dermatika Anwendung finden können (20). Neben natürlichen Membranen wie exzidierter Leichenhaut oder Rinderzwerchfell, werden Halbsynthetika wie Cellophan oder Synthetika wie Silikongummi und Polyethylenfolien genannt. Die häufig stark ausgeprägten Schwankungen der Eigenschaften von natürlichen Membranen führt zur Bevorzugung von standardisierbaren voll- oder teilweise

synthetischen Membranen mit möglichst hautähnlichem Verhalten. Selbstgefertigte Formaldehyd-gehärtete Gelatinemembranen können in der Dicke und Hydratation durch die Art der Herstellung den jeweiligen Gegebenheiten angepaßt werden. Gelatinemembranen mit Membrangewichten von über 5 mg/cm² sind gut geeignet, Donor- und Akzeptorkompartiment zu trennen, aber die Diffusion von gelöstem Arzneistoff in nur geringem Ausmaß zu behindern. Geringere Membrangewichte führen zu nicht zuverlässiger Trennung der Kompartimente und somit zu unregelmäßiger Lösungsmittelbereitstellung. Bei geeignetem Membrangewicht gibt die Gelatinemembran gut reproduzierbare Lösungsmittelmengen an die Pudermasse ab. Die vom Prüfpulver aufgenommene Feuchtigkeitsmenge ist dabei abhängig von der Art des Pulvers bzw. der Pudergrundlage. In Tab. 3 sind die gravimetrisch bestimmten, gemittelten Feuchten von unterschiedlichen Prüfpulvern nach 8-stündigem Freisetzungsversuch auf der Standardmembran zusammengestellt.

Pudergrundlage	Feuchtigkeitsaufnahme in %	rel. Standardabweichung in %
Avicel	140	2,4
Talkum	50	6,5
Titandioxid	37	2,1
Nalcip	82	2,5
Handelspräp.	42	5,8

Tab. 3 Feuchtigkeitsaufnahme von 10%-igen nichteingebetteten Ciclopiroxolamin-Puderzubereitungen im Verlauf von 8-stündigen Freisetzungsversuchen

Die zur Verfügung gestellte Menge Flüssigkeit, welche vom Akzeptorkompartiment her die Gelatinemembran durchdringt, wird auch von der Saugfähigkeit der Pudergrundlage beeinflusst. Die von den Prüfpudern freigesetzte und in das Akzeptorkompartiment diffundierte Ciclopiroxolaminmenge ist ebenfalls abhängig von der Membrandicke bzw. vom Trockengewicht der Membran. Aus Abb. 2 geht hervor, daß bei dicken Membranen mit einem

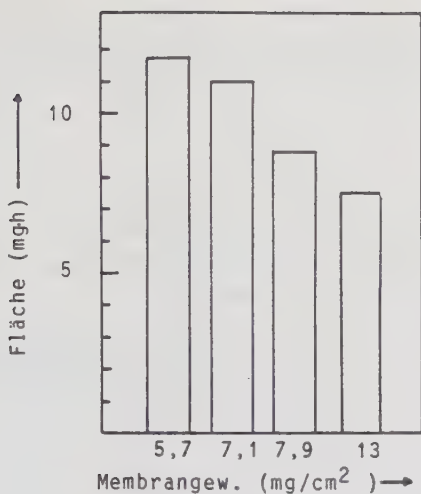


Abb. 2 Einfluß des spezifischen Membrangewichtes auf die Fläche unter der Freisetzungskurve (AUC) eines 8-stündigen Versuches mit 10%-igen unretardierten Ciclopiroxolamin-Pudern

Trockengewicht von 13,3 mg/cm² eine deutlich kleinere Fläche unter der 8 h-Freisetzungskurve (AUC) eines 10%-igen unretardierten Ciclopiroxolamin-Puders resultiert, als bei einer dünneren Membran mit einem Trockengewicht von 5,7 mg/cm². Die zu den Freisetzungsvorversuchen verwendete Standardmembran mit einem Trockengewicht von 7,9 mg/cm² weist dabei im gequollenen Zustand eine Dicke von 495 µm auf, während eine Membran mit 13,3 mg/cm² Trockengewicht 695 µm dick ist.

Das Membranmodell sollte gewährleisten, daß nicht die Diffusion der Ciclopiroxolamin-Lösung durch die Gelatinemembran, sondern die Freisetzung- bzw. Auflösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt und damit die Meßgröße darstellt. Es wurde deshalb der Diffusionskoeffizient ermittelt und der Freisetzungsvorlauf von Ciclopiroxolamin aus einer 10%-igen Verreibung mit mikrokristalliner Cellulose und einer gesättigten Lösung verglichen. Der Diffusionskoeffizient D von Ciclopiroxolamin für die Standard-

membran wurde mit Hilfe einer Ciclopiroxolamin-gesättigten Pufferlösung nach dem Fickschen Diffusionsgesetz

$$dq = -DA \frac{dc}{dx} dt$$

mit $D = 2,5 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ sec}^{-1}$ bestimmt. Hierbei ist A die Membranfläche und dc/dx das Konzentrationsgefälle zwischen Donor- und Akzeptorkompartiment bei der Membrandicke dx ; dq steht für die in der Zeit dt diffundierte Stoffmenge.

Aus Abb. 3 geht hervor, daß die im Akzeptorkompartiment anflutende Arzneistoffmenge bei Auftragung einer gesättigten Ciclopiroxolamin-Lösung zu jedem Zeitpunkt etwa 10-fach größer ist, als bei einer 10%-igen Verreibung mit mikrokristalliner Cellulose mit gleichem Arzneistoffabsolutgehalt. Es kann also davon ausgegangen werden, daß unter Verwendung der Standardmembran mit der Feuchtdicke von $495 \mu\text{m}$, überwiegend die Liberation des Arzneistoffes aus der Pudergrundlage, die im Freisetzungversuch gemessene Größe ist.

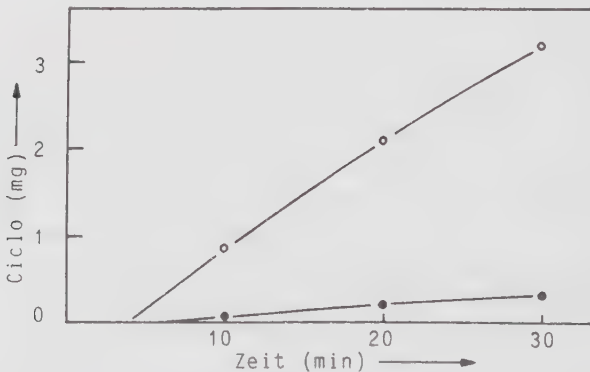


Abb. 3 Einfluß des Liberationsschrittes auf die Diffusion von Ciclopiroxolamin durch die Gelatine-Freisetzungsmembran

- o- aus gesättigter Lösung
- aus der Verreibung mit mikrokristalliner Cellulose

Die Ciclopiroxolamin-Auflösung, die Liberation aus dem Puder und die Diffusion durch die Gelatinemembranen erfolgt mit einer Gesamtkinetik, welche mit folgender Potenz-Funktion beschrieben werden kann:

$$c(t) = k_1 \cdot t^{k_2}$$

Die zur Zeit t freigesetzte Ciclopiroxolaminkonzentration ist somit abhängig von der Zeit und den beiden Konstanten k_1 und k_2 . Die Größe der beiden Konstanten ist abhängig von der Pudergrundlage und dem Retardierungsprinzip. So erfüllt beispielsweise eine 10%-ige Verreibung von Ciclopiroxolamin mit mikrokristalliner Cellulose die Bedingungen der Potenz-Funktion für die Konstanten $k_1 = 0,045$ und $k_2 = 0,593$ mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,9992$. In Abb. 4 wird der gemessenen Freisetzungskurve die nach obiger Funktion berechnete Kurve überlagert.

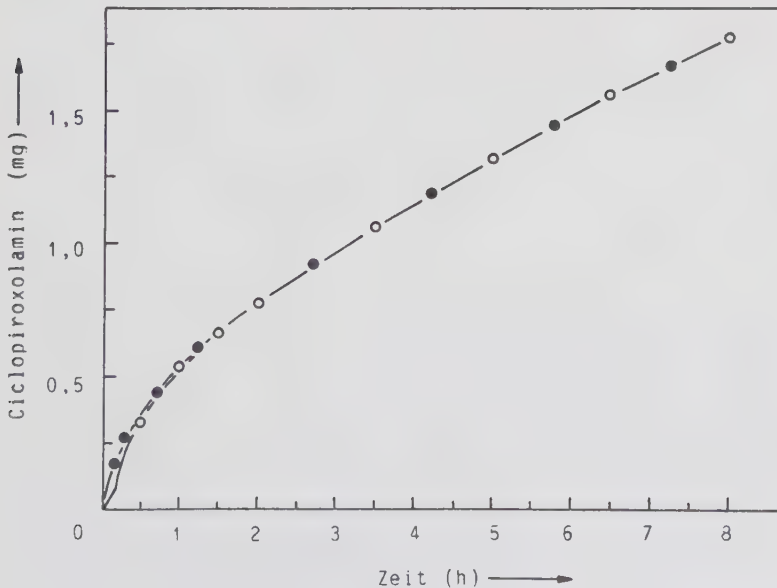


Abb. 4 Überlagerung der Freisetzungskurve von 10%-igem unretardiertem Ciclopiroxolamin-Puder mit einer Potenzfunktion

-o- gemessene Kurve -●- errechnete Kurve

3.2 Bestimmung der Feuchtigkeitsabgabe aus der Gelatinemembran im Vergleich mit menschlicher Haut

Die zeitabhängige Feuchtigkeitsabgabe der Gelatinemembran sollte im Idealfall derjenigen von menschlicher Haut entsprechen, um verlässliche Freisetzungswerte erhalten zu können. Die Feuchtigkeitsabgabe der menschlichen Haut ist aber interindividuell und situationsbedingt auch bei der gleichen Person starken Schwankungen unterworfen. So reicht die Wasserausscheidung des Körpers über die intakte Haut von 500 ml in Ruhe bis zu 10000 ml pro Tag bei Streßsituationen (27). Neben anderen Faktoren ist für die Wasserabgabe auch der aktuelle Hautzustand von Bedeutung: Während die intakte Haut $0,084 - 0,56 \text{ mg cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$ Wasser an die Umgebung abgibt, kann dieser Wert um das etwa 10 - 175-fache auf $6 - 14,6 \text{ mg cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$ beim akuten Ekzem ansteigen (27).

Um einen Richtwert für die erforderliche Feuchtigkeitsabgabe der Freisetzungsmembran innerhalb dieser weit gesetzten Grenzwerte erhalten zu können, wurde die Feuchtigkeitsaufnahme von mikrokristalliner Cellulose am menschlichen Körper und in der Freisetzungszelle bestimmt. Mikrokristalline Cellulose dient dabei als relativ gut wasseraufsaugende Modells substanz für Pudergrundstoffe. Zur Prüfung am Menschen wurden die Pulverproben in Untersuchungsfingerlingen an Zehen des Probanden fixiert. Nach Ablauf der Versuchszeit wurden die Fingerlinge entfernt und die befeuchteten Pulverproben gewogen, getrocknet und abermals gewogen. Aus der Differenz der Wägungen kann die Feuchtigkeitsaufnahme in Prozent des Trockengewichtes errechnet werden. Genauso wurde mit Pulverproben verfahren, welche auf der Gelatinemembran den Bedingungen des Freisetzungsvorganges ausgesetzt waren. In Abb. 5 werden die zeitabhängigen Sorptionskurven von Hautfeuchte bzw. Pufferlösung im in vivo- und im in vitro-Versuch gegenübergestellt. Innerhalb der ersten 3 Versuchsstunden zeigt die Feuchtigkeitsabgabe durch den Probanden unter den gewählten Versuchsbedingungen sehr gute Übereinstimmung mit den in vitro-Sorptionswerten. Ab der vierten Versuchsstunde ergibt sich im in vivo-Versuch keine ausgeprägte Sorptionszunahme mehr, während durch die Freisetzungsvorgänge

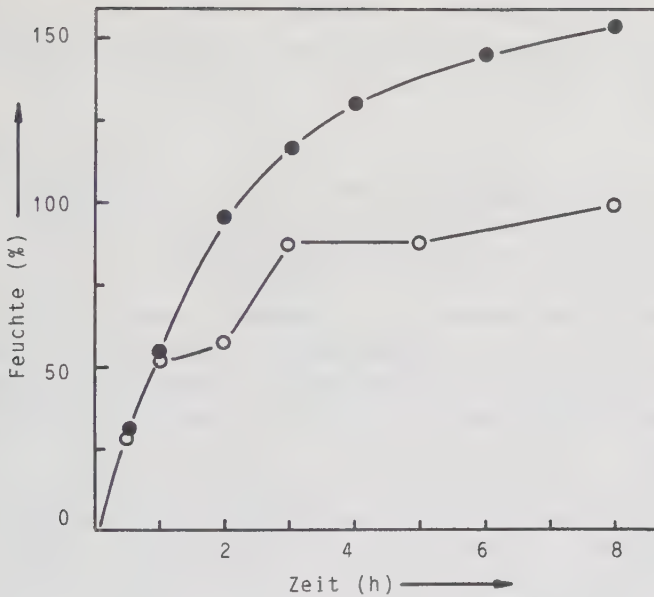


Abb. 5 Feuchtigkeitsaufnahme von mikrokristalliner Cellulose in Abhängigkeit von der Zeit

- o- auf menschlicher Haut
- auf der Gelatinemembran

membran weiterhin Feuchte an den Puder abgegeben wird. Die maximale Feuchtigkeitsaufnahme von mikrokristalliner Cellulose von 1,6 ml/g, bestimmt mit einer modifizierten Enslinapparatur, wurde im in vitro-Freisetzungstest gerade nach 8 h Versuchsdauer erreicht. Die Feuchtigkeitssorption im Humanmodell ist nach 8 h Versuchsdauer mit etwa 70% der Sättigung beendet. Die Feuchtigkeitsaufnahme im in vitro-Versuch kann durch Verdickung der Membran noch genauer den gefundenen Humanwerten angeglichen werden. So beträgt beispielsweise die Feuchtigkeitsaufnahme von Avicel nach 8 h in vitro-Freisetzungstest nur noch 105% des Pulvertrockengewichtes bei Verwendung einer Membran mit 695 μm Feuchtdicke. Auf eine Verdickung der Standardmembran wurde aber zugunsten eines geeigneteren

photometrischen Meßbereichs verzichtet, da nur bei einer gewissen Mindestmenge an diffundiertem Arzneistoff eine zuverlässige Gehaltsbestimmung möglich ist.

4. Entwicklung einer Meßanordnung mit zwei Freisetzungszellen zur halbkontinuierlichen Bestimmung der Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus Pudern

Der Durchflußtemperiermantel der Apparatur wurde für 2 Freisetzungszellen ausgelegt, wobei durch zentralen Zu- und Abfluß des Temperierwassers eine gleichmäßige Erwärmung der Akzeptorflüssigkeit erreicht werden kann. Die homogene Durchmischung der Akzeptorlösung wird mit Hilfe von durch Kettenantrieb verbundenen Rührmagneten erreicht. Beide Freisetzungszellen besitzen einen eigenen geschlossenen Akzeptorflüssigkeitskreislauf, mit je einer Meß-Küvette. Die photometrische Bestimmung der freigesetzten Arzneistoffmenge erfolgt halbkontinuierlich. Jeweils 1 Küvette verbleibt für den Meßzeitraum von 0,5 h im Strahlengang des Zweistrahlphotometers; die andere Küvette befindet sich währenddessen auch im Küvettenraum des Photometers, nicht aber im Strahlengang (Abb. 6).

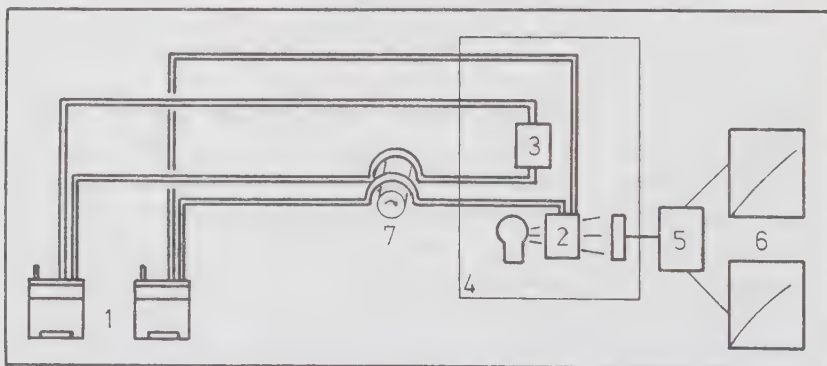


Abb. 6 Meßanordnung mit zwei Freisetzungszellen zur halbkontinuierlichen Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit aus Pudern mit manuellem Küvettenwechsel

- | | |
|----------------------|----------------------|
| 1 Freisetzungszellen | 2 aktive Küvette |
| 3 passive Küvette | 4 Photometer |
| 5 Adapterschalter | 6 Zweikanalschreiber |

Vor dem manuell durchzuführenden Küvettenwechsel werden durch den dafür entwickelten Adapterschalter die Verbindung zwischen Photometer und Zweikanal-Analogschreiber getrennt und gleichzeitig die Schreibereingänge kurzgeschlossen. Nach dem Küvettenwechsel wird mit dem Adapterschalter der gewünschte Schreiberkanal aktiviert und somit die Freisetzungskurve des anderen Zellsystems aufgenommen. Mit dieser Anordnung können gut reproduzierbare zweifarbige Freisetzungskurven erhalten werden, wie sie in Abb. 7 dargestellt sind. Das System ist auch für den Anschluß eines kostengünstigeren Einkanal-Analogschreibers geeignet. Eine zweifarbige Darstellung ist aber dann nicht möglich. Die Auswertung erfolgt nach graphischer Ermittlung der aufgezeichneten Extinktionswerte von festgelegten Versuchszeiten.

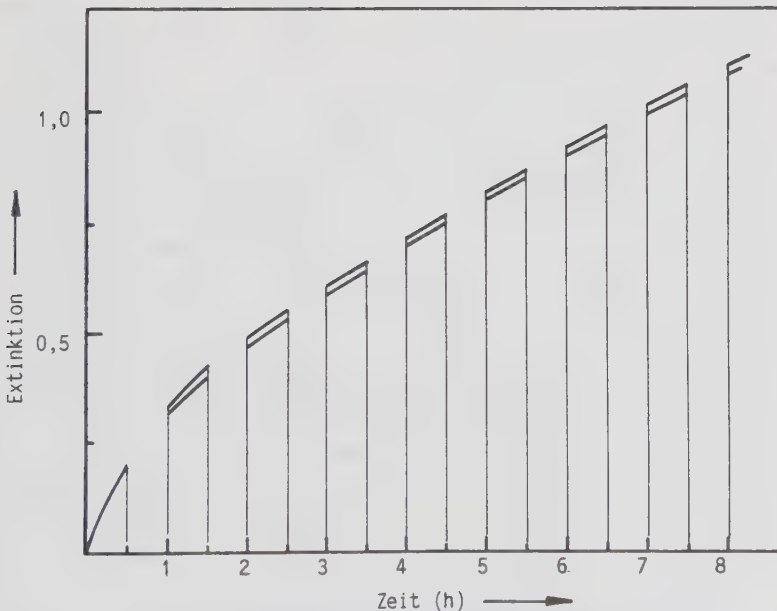


Abb. 7 Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus einer 10%-igen Verreibung mit mikrokristalliner Cellulose im Zweifach-System mit manuellem Küvettenwechsel

5. Entwicklung eines Rechner-Photometersystems zur Prozeß-
Steuerung und Meßwertaufnahme der Meßanordnung mit zwei
Freisetzungszellen

Die Nachteile der Photometer-Meßwertaufnahme durch manuellen Küvettenwechsel und Registrierung mittels Analogschreiber sind, neben dem hohen personellen Aufwand zur Versuchsdurchführung, vor allem in der Vergrößerung des Analysenfehlers bei der manuellen Auswertung der Analogaufzeichnungen zu sehen. Darüber hinaus ist die statistische Auswertung der so erhaltenen Werte zeitaufwendig und mit dem Risiko von Eingabefehlern behaftet. Die erwähnten Nachteile können durch den Einsatz einer Kombination aus Personalcomputer, steuerbarem Photometer und einem steuerbaren, motorisch betriebenen Küvettenwechsler ausgeschlossen werden.

Auswahl der Gerätekombination

Zum Zeitpunkt der Entwicklung wurden auf dem Markt keine geeigneten Fertigsysteme für die Meßproblematik angeboten. Die auf dem Markt befindlichen Photometer sind zwar schon zum großen Teil mit Mikroprozessoren ausgestattet, aber meist nicht frei programmierbar oder verfügen nicht über ausreichend dimensionierte Küvettenwechsler und können somit nicht den speziellen Anforderungen gerecht werden.

Es mußte deshalb eine kostengünstige Kombination von Photometer, Küvettenwechsler und Rechner erstellt werden, welche eine vollautomatische Versuchsdurchführung sowie die Meßwertspeicherung- und Verarbeitung erlaubt.

Im folgenden sind die Anforderungen an die Geräteeinheiten aufgeführt:

Photometer

- Variable Wellenlänge im UV/VIS-Bereich
- Ausreichende photometrische Genauigkeit
- Motorisch betriebener Küvettenwechsler für mindestens 3 Durchflußküvetten mit ausreichender mechanischer Stabilität für Küvetten mit starren Schlauchanschlüssen

- Schnittstelle zum Anschluß an den Rechner für die Küvettenwechsler-Steuerung und Meßwertausgabe
- leicht zugängliche Rechnercodierung der Photometerfunktion

Rechner

- Kompatibilität zur Schnittstelle des Photometers
- Einfache Programmiersprache zur individuellen Programmgestaltung
- Anschlußmöglichkeiten für Peripheriegeräte, wie Diskettenlaufwerk und Matrixdrucker
- Ausreichend schnelle Rechengeschwindigkeit zur schnellen Verarbeitung umfangreichen Datenmaterials
- Kompatibilität zu anderen Rechneinheiten für aufwendigere Datenweiterverarbeitung

Die Kombination des Philips Spektralphotometers PU 8600 mit eingebautem Küvettenwechsler PU 8605 mit dem Commodore Personal Computer 610 erfüllt die oben genannten Voraussetzungen. Eine angeschlossene Disketten- und Druckereinheit dienen der Programmspeicherung und Datensicherung. Die Programmierung des Rechners erfolgt in der Rechnersprache Basic, die Kommunikation zwischen Rechner und Photometer über eine RS 232 C-Schnittstelle. Abb. 8 zeigt ein Blockschaltbild der Geräteeinheit.

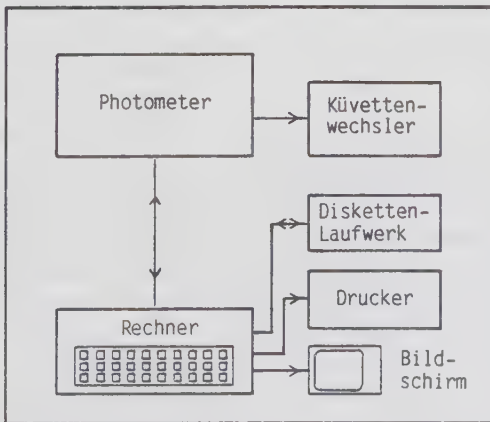


Abb. 8 Blockschaltbild des Photometer-Rechnersystems zur Meßwertaufnahme und Dokumentation von zwei unabhängigen Durchfluß-Kreisläufen

5.1 Entwicklung von Programmen zur Prozeßsteuerung, Meßwerterfassung und Auswertung

Neben der Erstellung der Hardware-Kombination aus Rechner und Photometer war es notwendig, ein geeignetes Software-Programm zur automatischen Versuchsdurchführung und Meßwerterfassung unter den Versuchsbedingungen zu erarbeiten. Fertige, handelsübliche Programme sind für den Puderfreisetzungsversuch nicht anwendbar, da die Anforderungen zu speziell auf die Versuchsdurchführung abgestimmt sind. Bei der Programmerstellung konnten die folgenden Parameter berücksichtigt werden:

- Einfacher Dialog zwischen Rechner und Bedienungspersonal
- Zwei unterschiedliche Meßsysteme mit zeitlich versetztem Versuchsstart werden erfaßt
- Automatische Positionierung des Küvettenwechslers zu vorgegebenen Zeiten
- Berechnung der tatsächlichen Extinktion aus gemessener Extinktion, Basisliniendrift und Küvettenleerwert
- Berechnung der freigegebenen Arzneistoffmengen
- Ausgabe der Proben- und Versuchscodierung auf das Druckerprotokoll
- Ausgabe der Meßdaten und abgeleiteten Werte auf Drucker
- Ausgabe der Proben- und Versuchscodierung und der Meßdaten auf Diskette in einem zur Datenweiterverarbeitung geeigneten Format

In Abb. 9 und 10 sind die Programm- und Unterprogrammablaufpläne für die Steuerung und Datenerfassung dargestellt. Das Programm ist speziell auf die Gegebenheiten beim Puderfreisetzungsmodell abgestimmt. Durch geringfügige Änderungen im Programm können aber sowohl die Meßintervalle als auch die Anzahl der Probenkanäle (maximal 5) anderen Meßproblemen angeglichen werden.

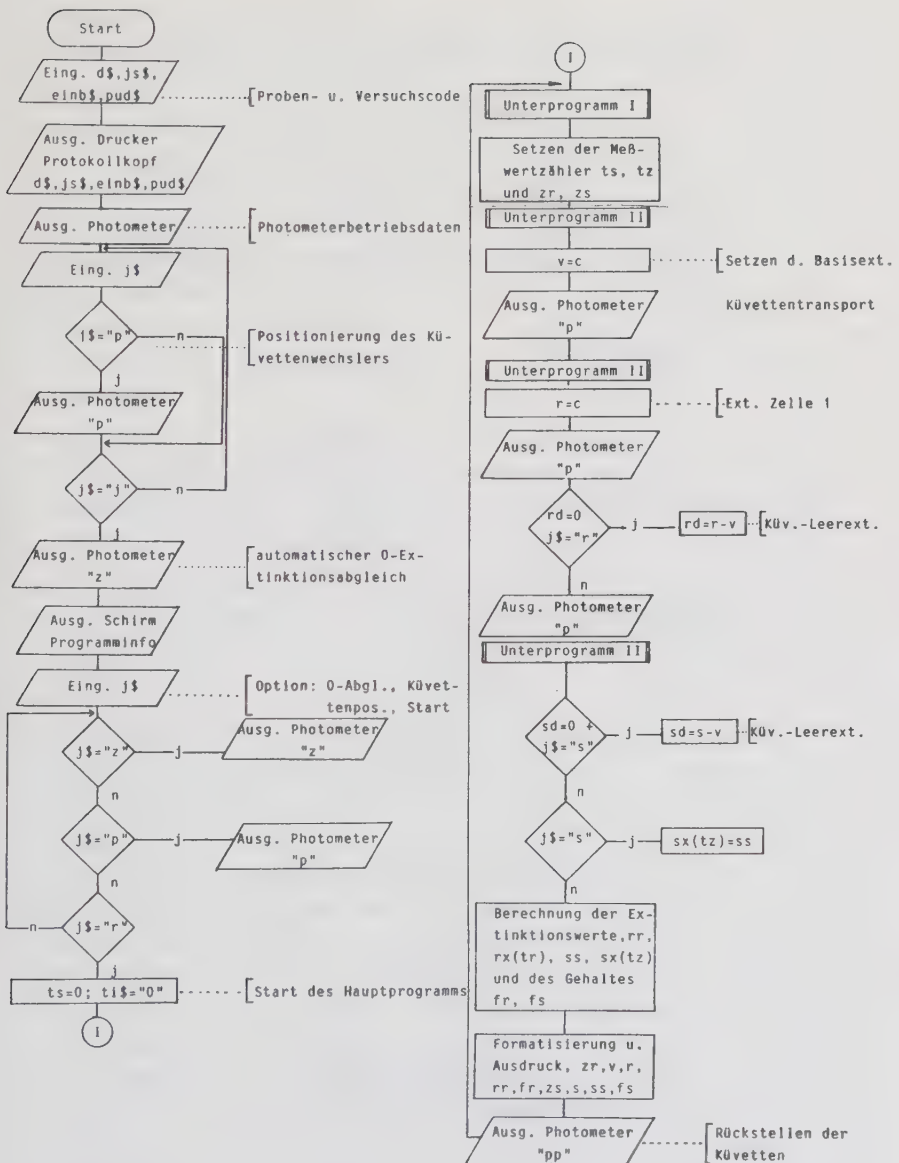
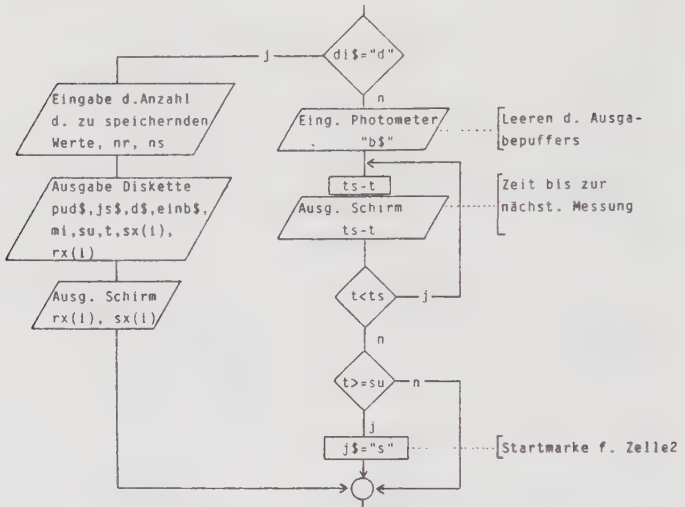


Abb. 9 Programmablaufplan für Photometersteuerung, Meßwert-
aufnahme und Dokumentation für einen Freisetzungs-
versuch mit zwei Meßzellen

Unterprogramm I

(Zeitschleife und Meßwertsicherung auf Diskette)



Unterprogramm II

(Extinktionsabfrage aus dem Photometer)

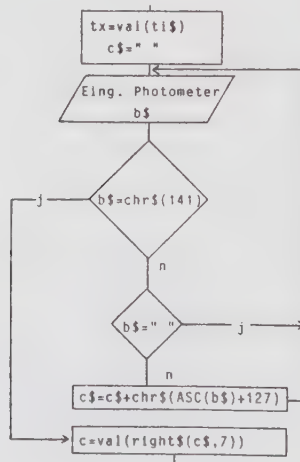


Abb. 10 Programmablaufplan der Unterprogramme für Photometersteuerung, Meßwertaufnahme und Dokumentation für einen Freisetzungsversuch mit zwei Meßzellen

Programm zur Meßwertweiterverarbeitung

Das Programm zur Steuerung des Photometers und Meßwertausgabe speichert die Meßergebnisse zusammen mit Identifizierungs-codes am Ende des Versuches auf eine Diskette ab. Diese Daten können mit Zusatzprogrammen weiterverarbeitet werden. Bei jeweils 6 durchgeführten Freisetzungsversuchen über 8 h sind 288 Meßwerte statistisch und graphisch aufzuarbeiten. Aufgrund dieser vergleichsweise großen Rohdatenmenge war es notwendig ein Auswerte- und Statistikprogramm zu entwickeln, das folgende Anforderungen erfüllt:

- Schneller und fehlerfreier Zugriff auf die gespeicherten Daten
- Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, rel. Standardabweichung und Konzentrationszuwachs je Zeiteinheit
- Sortieren der Freisetzungskurven nach Minimal- und Maximalwerten
- Fehlerfreie Dokumentation der Versuchs- und Proben-codes, sowie der Meßwerte und berechneten Werte im Protokoll
- Abspeichern der Werte auf Diskette in einem Plotter-geeigneten Format

Die vom Statistikprogramm ausgegebenen und gespeicherten Werte ermöglichen die direkte graphische Darstellung mit Hilfe eines Plotters mit geeignetem Steuerprogramm. Es besteht die Möglichkeit der graphischen Darstellung von Mittelwertskurven der kumulativen Arzneistoff-Freisetzung, mit und ohne Fehlerbalken für Minimal- und Maximalwertangabe. Ferner kann die differentielle Arzneistoff-Freisetzungskurve ausgeplottet werden. Der Programmablaufplan für das Auswerteprogramm des 8 h Freisetzungsversuches ist in Abb. 11 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß Vermischungen von Dateien durch Eingabefehler ausgeschlossen sind, da der Rechner die Dateinamen der Rohdaten selbständig zusammenstellt. Dokumentationsfehler werden vermieden durch die Verknüpfung der Proben- und Versuchscodierung mit den Meß- oder Rechenwerten auf jeder Speicherebene. Rechner-interne Zuordnungsfehler würden auf diese Art auf den Ausdrucken erkannt werden. Somit ist sichergestellt, daß die elektronische Verarbeitung der Daten weitgehend fehlerfrei ablaufen kann.

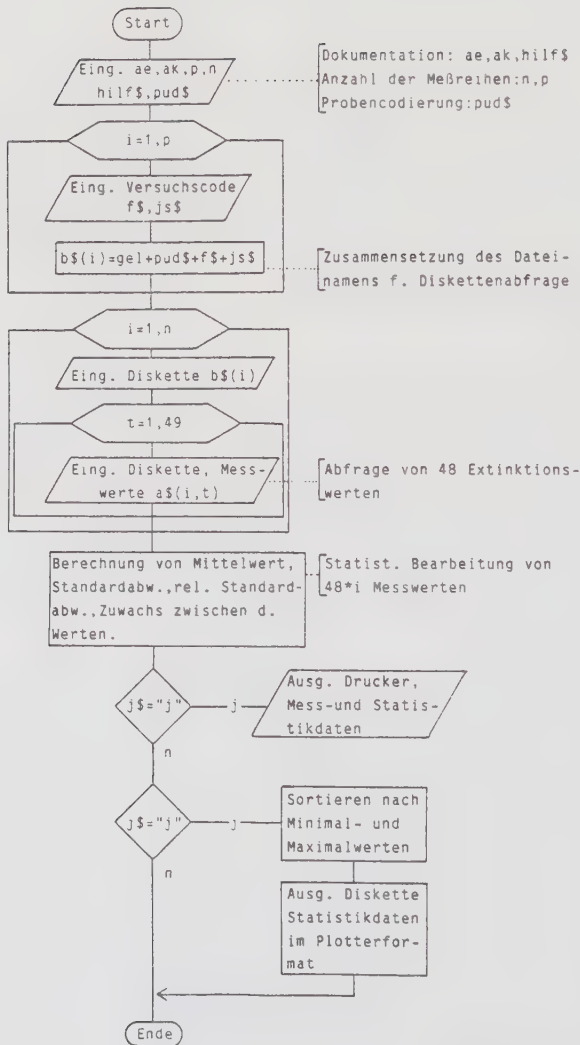


Abb. 11 Programmablaufplan für die statistische Meßwert-Weiterverarbeitung von Freisetzungsversuchen

6. Diskussion der Ergebnisse

Das große Interesse an der Bestimmung von Arzneistoff-Freisetzungsraten aus Dermatika spiegelt sich in der Vielfalt von beschriebenen in vitro- und in vivo-Modellen wieder (19,21,22, 28-31). Diese Modelle sind jedoch zumeist nur für die Erprobung streichfähiger Zubereitung geeignet. Für Puderzubereitungen können Lösemodelle, wie sie für Pulver, Granulate oder Tabletten Anwendung finden, nur eine unbefriedigende Annäherung an die tatsächlichen Freigabeverhältnisse auf der Haut bieten. Dem Anwendungsort angepaßte Bedingungen werden durch verfestigte Hydrogele geschaffen, auf welche das Pulver aufgetragen wird. Das Ausmaß der Freisetzung wird durch in das Hydrogel eingebrachte Farbindikatoren, welche mit dem diffundierten Arzneistoff reagieren, optisch verfolgt (24). Bei dieser Methode werden dem Pulver nur geringe, der Hautfeuchte entsprechende Lösungsmittelmengen zur Verfügung gestellt und somit hautähnliche Freisetzungsbedingungen geschaffen. Die Bestimmung des diffundierten Arzneistoffanteils ist aber nur halbquantitativ möglich.

Aus der Literatur ist bisher kein Puderfreisetzungsmodell bekannt, welches sowohl die Hautfeuchte befriedigend simuliert als auch gleichzeitig eine exakte quantitative Bestimmung freigesetzten Arzneistoffes erlaubt. Darüber hinaus müssen die bauartbedingten Eigenschaften des Freisetzungsgerätes den chemischen und physikalischen Besonderheiten der zu prüfenden Ciclopiroxolaminzubereitungen Rechnung tragen können.

Ein einfaches Modell mit pufferbefeuchteten Filterpapierscheiben erfüllte trotz exakter photometrischer Arzneistoffbestimmung nicht die Erwartungen an die Reproduzierbarkeit der Freisetzungswerte.

Ausgehend von den oben beschriebenen verfestigten Hydrogelen wurden dünne, mit Formaldehyd wasserunlöslich gemachte Gelatinefolien, als Abgabemedium für die Liberationsflüssigkeit und Trennung zwischen Donor- und Akzeptorkompartiment eingeführt. Diese Membranen geben über 8 h hinweg Feuchtigkeitsmengen an die Pulverproben ab, welche den physiologischen Bedingungen gut angenähert sind (27). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Erfassung freigegebenen Ciclopirox-

olamins aus seinen Puderzubereitungen ist wie erwünscht der Liberationsvorgang aus der festen Arzneiform. Im Akzeptorkompartiment kann kontinuierlich und photometrisch exakt die freigesetzte und diffundierte Arzneistoffmenge bestimmt werden. So werden mit Hilfe dieser Meßeinrichtung die Nachteile der in der Literatur beschriebenen Diffusionsmodelle ausgeglichen.

Das Modell berücksichtigt die hydrophilen Eigenschaften der Hautoberflächenflüssigkeiten, nicht aber die Einflüsse der amphiphilen oder lipophilen Anteile. Mengenmäßig überwiegt die Haut-Ausscheidung von Wasser bei weitem diejenige von lipophilen Bestandteilen (34). Es kann also davon ausgegangen werden, daß zur Auflösung wasserlöslicher Puderbestandteile auch überwiegend der hydrophile Anteil der Hautflüssigkeiten verantwortlich zu machen ist. KLIGMAN bewertet den Einfluß der Hautoberflächenlipide auf die Arzneistoffaufnahme in die Haut als vernachlässigbar klein (18). Da Ciclopiroxolamin im neutralen bis alkalischen Milieu eine ausreichende Wasserlöslichkeit besitzt und selbst grenzflächenaktiv ist, dürfte das Fehlen der Hautoberflächenlipide und der amphiphilen Stoffe beim in vitro Freisetzungstest keine merklichen Freisetzungsverändernden Auswirkungen haben.

Die Einrichtung einer Meßanordnung mit zwei Freisetzungszellen reduziert den Zeitaufwand für die Versuchsdurchführung erheblich. Es konnten dadurch die Versuchsanzahl und somit die statistische Aussagekraft der Versuche erhöht werden.

Die Verbindung eines Personalcomputers mit einem Photometer mit motorisch betriebenen Küvettenwechsler erlaubte die Entwicklung eines Analysensystems, welches frei programmierbar an die spezielle Aufgabenstellung des Puderfreisetzungstests angepaßt werden konnte. Das Rechner-System arbeitet, nach Stabilisierung der Netzspannung, absolut fehlerfrei. Durch das erarbeitete Softwareprogramm gelingt es, mit einem wenig Extinktions-stabilen und kostengünstigen Einstrahlphotometer 8 h-Versuche durchzuführen. Meßfehler, welche durch die Extinktionsdrift des Einstrahlphotometers hervorgerufen werden, können vollständig durch die rechnergesteuerte Erfassung der Basisextinktion vor jeder Messung kompensiert werden.

Die Vorteile dieser Rechnerkombination gegenüber Photometern mit integrierten Steuer- und Auswerterechnern sind u.a. in der einfachen Anpassungsmöglichkeit an zahlreiche Versuchszielsetzungen zu sehen. Nach geringfügigen Veränderungen des Basic-Steuer- und Auswerteprogramms kann neben der Änderung von Meßintervallen und der Meßwellenlänge auch die gleichzeitige Messung in bis zu 5 Analysensystemen durchgeführt werden. Zusatzprogramme zur statistischen Meßwertbearbeitung oder zur graphischen Ausgabe auf Plotter erleichtern den Umgang mit oft zahlreichen Rohdaten.

II. Untersuchung der in vitro-Freisetzungsgeschwindigkeit von Ciclopiroxolamin aus Sprüheinbettungen

Arzneistoffhaltige Dermatika müssen gewährleisten, daß die Arzneistoffe in die erforderliche Hauttiefe zu penetrieren vermögen. Dabei stellt insbesondere die Hornschicht für die meisten Arzneistoffe ein nur schwer überwindbares Hindernis dar (35,36).

In der Literatur sind deshalb häufiger Arbeiten zur Verbesserung, als solche zur Einschränkung der Wirkstoffliberation und Penetration zu finden (37-39).

Antimykotika zählen zu den Arzneistoffgruppen, für welche ein gutes Eindringvermögen in die Hornschicht der Haut gefordert wird (40). Das Antimykotikum Ciclopiroxolamin (Abb. 12) vermag dies aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften.

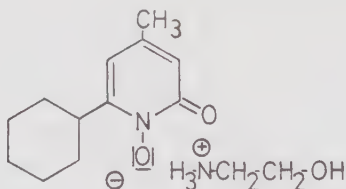


Abb. 12 Strukturformel von Ciclopiroxolamin

Neben der damit verbundenen hohen Wirksamkeit auch bei tieferen Haut- und Nagelmykosen können aber auch Hautreizungsercheinungen auftreten, welche auf zu hohe lokale Konzentrationen in der Haut zurückzuführen sind (41,42).

Bei der Herstellung von Creme-Präparaten kann durch pH-Einstellung oder Veränderung des Fettgehaltes in der Zubereitung die Ciclopiroxolamin-Liberation und damit die Hautirritation beeinflusst werden (42).

Diese Freisetzungsteuerung ist jedoch nicht ohne weiteres für Puderzubereitungen anwendbar. Die Umhüllung des Arzneistoffes mit wasserunlöslichem Polymermaterial oder das Einbetten in eine unlösliche Matrix sind gängige Verfahren zur Retardierung von Feststoffarzneiformen (43-46). Da für Puderbestandteile Teilchengrößen von weniger als 100 µm gefordert

werden, können Sprühverfahren besser geeignet als andere Einkapselungsmethoden sein. So wurden Sprüheinbettungen von Ciclopiroxolamin in Ethylcellulose hergestellt mit dem Ziel, eine langanhaltende, gleichmäßige Arzneistoffabgabe ohne Libérationsspitzen aus Puderzubereitungen zu erreichen. Der Einfluß unterschiedlicher Rezeptur- und Herstellungsparameter auf die Freisetzungsscharakteristika wurde mit in vitro-Modellen geprüft.

1. Einfluß des Arznei - Hüllstoffverhältnisses

Lösungssprüheinbettungen lassen sich durch die homogene Verteilung des Arzneistoffes in den Wänden der hohlkugelförmigen Hilfsstoffmatrix erkennen (Abb. 13).

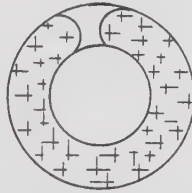


Abb. 13 Arzneistoffverteilung in Sprüheinbettungen aus (47)



Wirkstoff



Hülle

Die Erhöhung des Hüllstoffanteiles zu Lasten der Arzneistoffkonzentration bedingt eine zunehmende Abschirmung der Arzneistoffmoleküle gegen das Lösungsmittel. Dadurch kann eine Verringerung der Arzneistoffliberation bei steigendem Hüllstoffanteil eintreten.

In Abb. 14 sind die kumulativen Liberationskurven im Gelatinemembranmodell von Sprüheinbettungen mit 10 - 50% Ciclopiroxolamin-Anteil dargestellt. Bei zunehmender Hilfsstoffkonzentration ist eine deutliche Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit zu beobachten. So wird nach 8 Versuchsstunden aus der 40%-igen Einbettung etwa 11 mal mehr Ciclopiroxolamin freige-

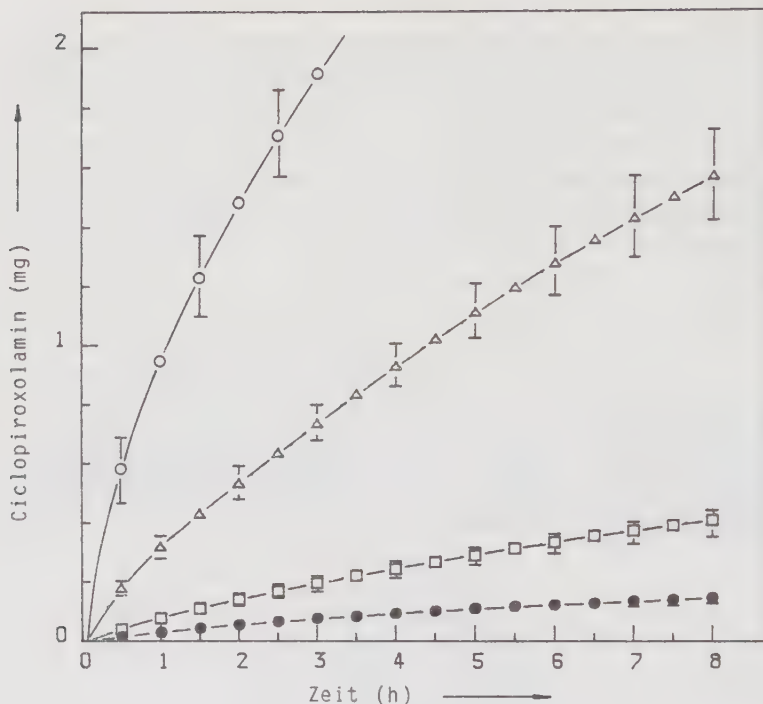


Abb. 14 Einfluß des Arznei-Hüllstoffverhältnisses auf die Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus seinen Sprüheinbettungen

- 10% Ciclopiroxolamin, 90% Ethylcellulose
- 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
- △- 40% Ciclopiroxolamin, 60% Ethylcellulose
- 50% Ciclopiroxolamin, 50% Ethylcellulose

setzt als aus der Einbettung mit 10% Arzneistoff.

Um den Einfluß der Arzneistoffabsolutkonzentration zu eliminieren, wurden Verreibungen der Einbettungen mit mikrokristalliner Cellulose hergestellt. Dabei wurde die Menge an Sprüheinbettung so bemessen, daß die Ciclopiroxolamin-Konzentration in den Verreibungen jeweils 10% beträgt. Diese Verreibungen werden in Abb. 15 einer Standardverreibung mit 10% unversprühtem Ciclopiroxolamin gegenübergestellt.

Es ist zu erkennen, daß nur noch die Zubereitungen mit 10 und 25%-igen Sprüheinbettungen einen ausgeprägten Freisetzungverzögernden Effekt haben. Nach 8 Versuchsstunden beträgt die freigegebene Arzneistoffmenge aus der Verreibung der 25%-igen Einbettung etwa die Hälfte und aus der 10%-igen Einbettung etwa 1/12 der unretardierten Standardverreibung.

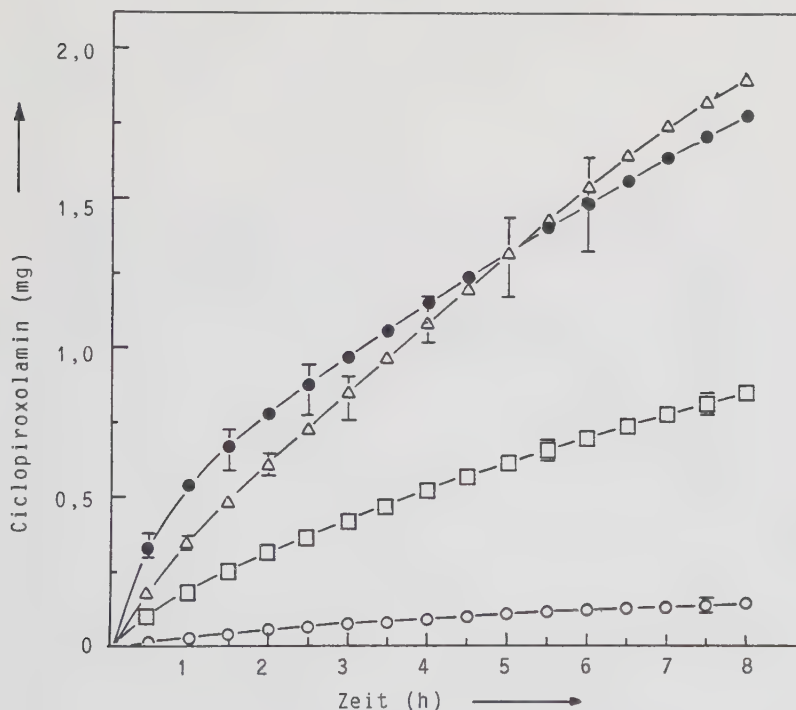


Abb. 15 Einfluß des Arznei-Hüllstoffverhältnisses auf die Ciclopiroxolamin-Freisetzung aus Verreibungen der Einbettungen und mikrokristalliner Cellulose mit 10% Arzneistoff-Endgehalt

- Einbettung mit 10% Ciclopiroxolamin, 90% Ethylcellulose
- Einbettung mit 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
- △- Einbettung mit 40% Ciclopiroxolamin, 60% Ethylcellulose
- nicht eingebettet

Aus den Freisetzungsversuchen im Gelatinemembranmodell kann abgelesen werden, daß die Einbettungen mit geringem Arzneistoffanteil in der Lage sind, Liberationsspitzen zu unterdrücken. Die Verlängerung der Abgabezeit kann aber nicht direkt aus den Ergebnissen geschlossen werden, weil im Gelatinemembranmodell maximal nur etwa 20% des vorgelegten Arzneistoffes innerhalb von 8 Stunden freigesetzt werden. In einem Rührermodell wurde durch Bereitstellung von mehr Lösemedium eine vollständigere Freisetzung erreicht und somit auch die Verlängerung der Abgabezeit durch die Einbettungen erkennbar gemacht (Abb. 16).

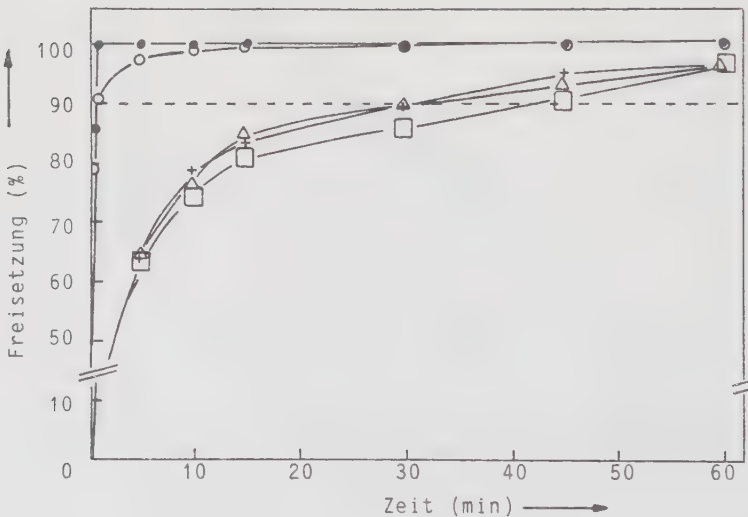


Abb. 16 Einfluß des Arznei-Hüllstoffverhältnisses auf die Ciclopiroxolamin-Freisetzung aus Sprüheinbettungen im Rührermodell

- +- 10% Ciclopiroxolamin, 90% Ethylcellulose
- 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
- △- 40% Ciclopiroxolamin, 60% Ethylcellulose
- 50% Ciclopiroxolamin, 50% Ethylcellulose
- unverarbeitetes Ciclopiroxolamin

Die Differenzierung der Freisetzungsraten ist weit weniger ausgeprägt als beim Gelatinemembranmodell: Unverarbeitetes Ciclopiroxolamin ist bereits nach 2 Minuten vollständig gelöst. Auch die 50%-ige Einbettung löst sich sehr rasch auf. Die Auflösungsgeschwindigkeiten der 40%-igen, 25%-igen und 10%-igen Zubereitungen sind deutlich reduziert, unterscheiden sich aber voneinander nicht signifikant.

2. Einfluß des Hüllmaterials

Ethylcellulose wird in unterschiedlichen Polymerisations- und damit Viskositätsabstufungen angeboten (48). Für Sprühverfahren eignen sich besonders niederviskose Qualitäten, da vergleichsweise hoch konzentrierte Lösungen herstellbar sind, welche noch durch englumige Sprühdüsen vernebelt werden können. Es wurden Sprüheinbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin und 75% Ethylcellulose unterschiedlicher Viskositätsgrade bei gleich-

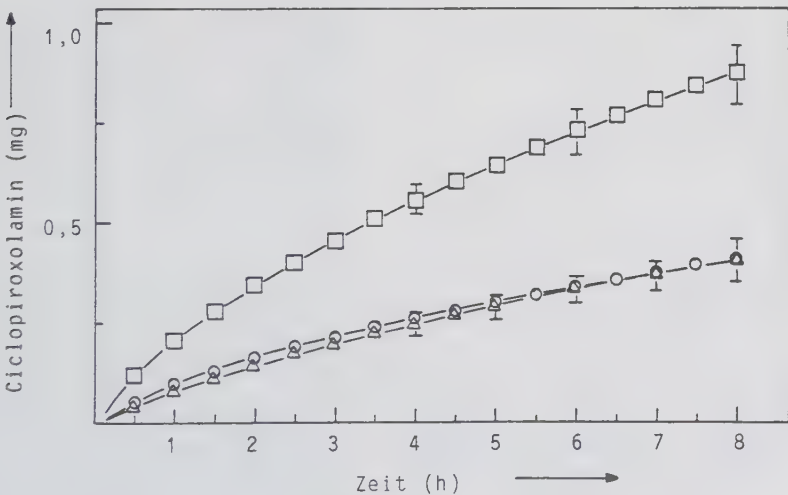


Abb. 17 Einfluß des Viskositätsgrades der Ethylcellulose auf die Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus seinen Einbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin und 75% Ethylcellulose

- o- Ethylcellulose N 22
- Δ- Ethylcellulose N 50
- Ethylcellulose N 200

bleibendem Sprühlösungsmittelanteil hergestellt. Die Ermittlung der Freisetzungsgeschwindigkeit erfolgte im Gelatinemembranmodell (Abb. 17).

Aus der Abbildung geht hervor, daß die Einbettungen mit den niederviskosen Ethylcellulosen N 22 und N 50 den Arzneistoff gleichermaßen freisetzen. Dagegen beträgt die Arzneistoffabgabe aus Einbettungen mit der hochviskosen Ethylcellulose N 200 zu jedem Zeitpunkt mehr als das Doppelte der niederviskosen Zubereitungen.

Ein mikroskopischer Vergleich der Zubereitungen ergibt, daß die Sprüheinbettungen mit Ethylcellulose N 22 und N 50 ausschließlich aus kugelförmigen Partikeln bestehen.

Das Sprühprodukt mit der hochviskosen Ethylcellulose N 200 enthält dagegen eine große Anzahl stäbchenförmiger Kristalle (Abb. 18). Diese Kristalle verfärben sich im Glycerinpräparat

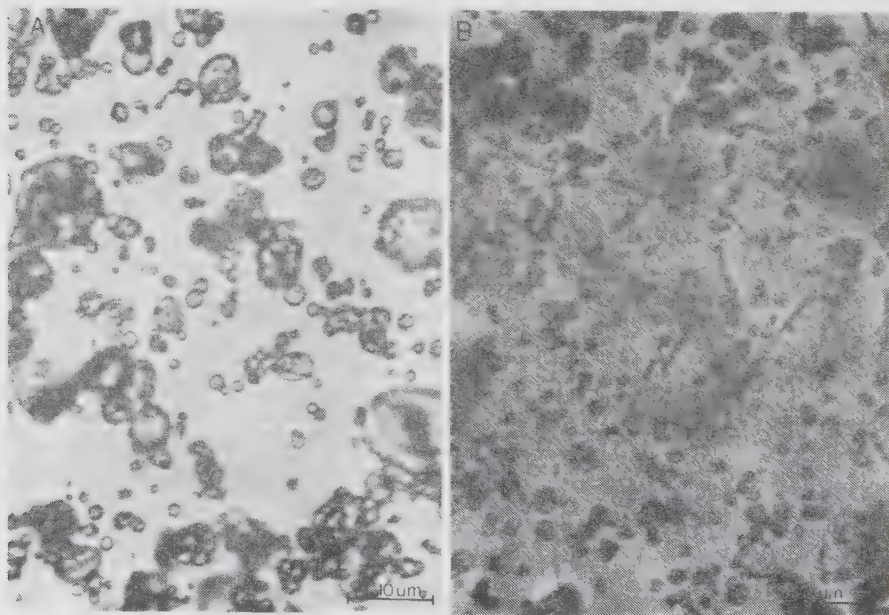


Abb. 18 Mikrophotographien von Sprüheinbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin in 75% Ethylcellulose

A) Ethylcellulose N 50

B) Ethylcellulose N 200

mit Eisen-II-sulfatlsg. gelb. Diese für Ciclopiroxolamin typische Reaktion läßt schließen, daß es sich bei diesen Stäbchen um nicht eingebetteten Arzneistoff handelt, der für die verstärkte Freisetzung verantwortlich ist.

Eine Steigerung der Freisetzungsrates ohne mikroskopisch sichtbare, nicht eingebettete Kristalle ist auch mit der niedrigviskosen Ethylcellulose N 50 erzielbar.

Sprühlösungsansätze mit geringem Lösungsmittelanteil und der damit verbundenen höheren Viskosität von 168 mPas statt 49 mPas ergeben nach 8 Versuchsstunden eine etwa 1,4-fach höhere Freisetzung (Abb. 19).

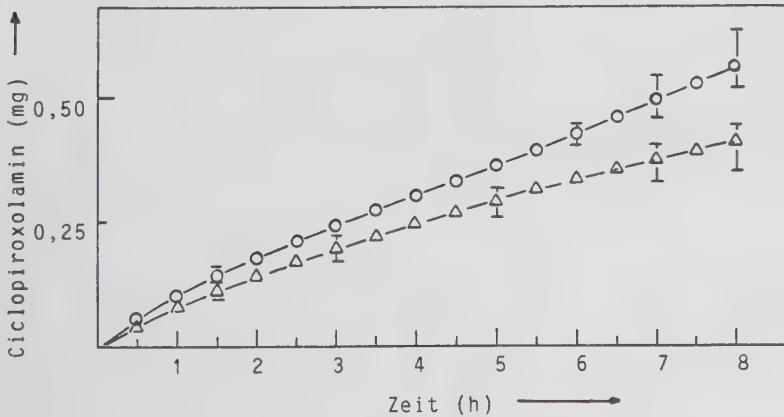


Abb. 19 Einfluß der Sprühlösungs-Viskosität auf die Ciclopiroxolamin-Freisetzung aus Einbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin und 75% Ethylcellulose

-o- 168 mPas -Δ- 49 mPas

3. Einfluß von Zusatzstoffen

Hydrophile oder lipophile Zuschläge zu filmbildenden Hilfsstoffen können die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Mikrokapseln und Sprüheinbettungen beeinflussen (49-52). Diese Zusätze können als Weichmacher Risse in den Produkten vermeiden helfen und somit die Zutrittsmöglichkeit für Lösungsmittel zum Arzneistoff verringern. In diesem Fall ist eine Erhöhung des Retardeffekts zu erwarten (53). Bei stark hydrophilisierenden Zusätzen kann dagegen mit einer Dochtwirkung in das Innere der Zubereitung und damit in einer beschleunigten Freisetzung gerechnet werden (54).

Um den Einfluß solcher Zusätze auf die Steuerung der Ciclopiroxolamin-Abgabe aus seinen Sprüheinbettungen abzuklären, wurden Einbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin, 65% Ethylcellulose und 10% Zuschlagsubstanz hergestellt.

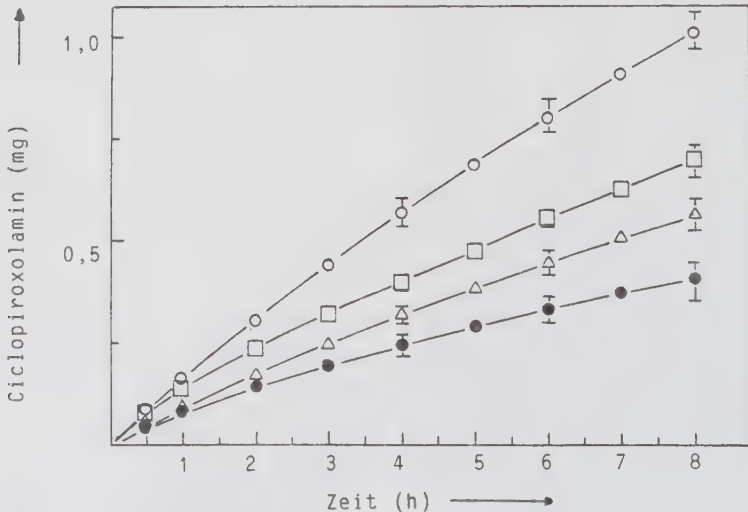


Abb. 20 Einfluß von Rezepturzusätzen auf die Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus seinen Einbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin, 65% Ethylcellulose und 10% Zusatzstoff

- | | |
|------------------|---------------------------------|
| ●-●- ohne Zusatz | □-□- 10% kolloidale Kieselsäure |
| △-△- Glycerol | ○-○- 10% Dibutylphthalat |

Als hydrophile Stoffe wurden wasserfreies Glycerol und kolloidale Kieselsäure sowie Dibutylphthalat als lipophiler Weichmacher eingesetzt.

In Abb. 20 werden die Freisetzungsverläufe im Gelatinemembranmodell dargestellt.

Der Zusatz von kolloidaler Kieselsäure beschleunigt die Arzneistoff-Freisetzung etwa um den Faktor 1,7, der Glycerol-Zusatz um den Faktor 1,4, verglichen mit der zusatzfreien Einbettung. Die Dibutylphthalat-haltige Einbettung gibt den Arzneistoff am schnellsten ab. Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist etwa 2,5 mal so groß wie die der zusatzfreien Einbettung. Die Zubereitungen nahmen dabei während des Freisetzungsversuches unterschiedliche Mengen Lösemedium auf.

Die Glycerol-haltige Zubereitung nimmt nach 8 h Freisetzungsversuch etwa das zweifache der Lösungsmittelmenge auf, welche von der zusatzfreien Einbettung absorbiert wird. Die Absorption der Einbettungen mit Aerosil- und Dibutylphthalat-Beimengung nimmt, verglichen mit der zusatzfreien Zubereitung, geringfügig zu (Abb. 21)

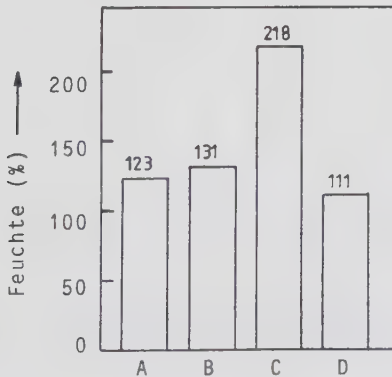


Abb. 21 Einfluß von Rezepturzusätzen auf die Feuchtigkeitsaufnahme von Sprüheinbettungen während des Freisetzungsversuches

A Dibutylphthalat	B Aerosil
C Glycerol	D ohne Zusatz

4. Diskussion der Ergebnisse

Sprüheinbettungen in wasserlösliche Polymere wie Polyvinylpyrrolidon oder Zuckerderivate sind bewährte Methoden der Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen (55-58). Dieser Effekt hydrotroper Einbettungsstoffe wird durch die mögliche Mikronisierung und Amorphisierung der Produkte durch Sprühtrocknungsverfahren unterstützt (59-61).

Wie die vorliegende Untersuchung zeigt, sind auch Freisetzungs-verzögernde Effekte mit Sprühtrocknungsverfahren erzielbar. Die Einbettung des wasserlöslichen Ciclopiroxolamin in wasserunlösliche Ethylcellulose führt konzentrationsabhängig zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Unterdrückung von Liberationsspitzen.

Die Freisetzungsversuche im Gelatinemembranmodell ergeben eine Abhängigkeit der Liberationsverzögerung vom Arznei-Hüllstoffverhältnis. Bei geringeren Arzneistoffkonzentrationen in der Einbettung als 40% erhöht sich der Retardeffekt mit zunehmendem Hilfsstoffanteil. Die Befunde von TRAUE und KALA mit Sprüheinbettungen von Phenobarbital in Polyacrylate bestätigen diese Abhängigkeit vom Arznei-Hilfsstoffverhältnis (62).

Freisetzungsversuche in einem Rührermodell zeigen, daß bei Sprüheinbettungen mit 25% oder weniger Arzneistoffanteil sowohl der Arzneistoff langsamer als auch über einen längeren Zeitraum hinweg abgegeben wird.

Nicht nur die Menge, sondern auch die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Hüllstoffes sind in der Regel von Bedeutung für das Freisetzungsverhalten aus Einbettungen. Neben lipophilen oder hydrophilen Eigenschaften können der Polymerisations- oder Quervernetzungs-Grad die Freisetzung beeinflussen (63). Für die beiden nieder-polymeren Ethylcellulosen N 22 und N 50 ergeben sich keine Unterschiede im Freisetzungsverhalten. Die hochviskose Ethylcellulose N 200 dagegen konnte den Arzneistoff nicht in ausreichendem Maße umhüllen, so daß eine starke Freisetzungssteigerung erfolgt. Eine sinnvolle Einflußnahme auf die Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus seinen Einbettungen ist also nicht durch Veränderung des Polymerisationsgrades möglich.

Veränderungen der Freisetzung können aber durch den Zusatz von hydrophilen und lipophilen Stoffen erreicht werden (46, 49, 53). So wurde durch den Zusatz von 10% Glycerol zu 25%-igen Einbettungen eine deutliche Steigerung der Abgaberate erzielt. Die Feuchtigkeitsaufnahme ist dabei ebenfalls stark erhöht. Dies deutet darauf hin, daß nicht alleine die Verringerung der Ethylcellulose-Konzentration um 10% durch den Austausch gegen Glycerol dafür verantwortlich ist. Die Ursache für die Freisetzungssteigerung kann die bessere Benetzbarkeit der Einbettung durch hydrophile Poren sein. Am Beispiel von in Polyvinylalkohol eingebettetem Kaliumchlorid begründet SÜSS die Freisetzungsfördernde Wirkung von Glycerolzusätzen mit der Verringerung von Nebenvalenz-Vernetzungsstellen der Matrix (53).

Der Zusatz von Aerosil und Dibutylphthalat führt, verglichen mit der zusatzfreien Einbettung, zu einer weiteren Steigerung der Freisetzungsraten. In beiden Fällen ist dabei keine Steigerung der Feuchtigkeitsaufnahme während des Freisetzungsvorganges festzustellen. Daraus kann geschlossen werden, daß die Ursache nicht wie beim Glycerol-Zusatz in einer Bildung von hydrophilen Poren zu sehen ist.

Dibutylphthalat als lipophiler Weichmacher im Ethylcellulose-Gerüst läßt eher eine Verringerung als eine Steigerung der Liberation erwarten. Der Grund für dieses paradoxe Verhalten kann die Amphiphilie des Arzneistoffes sein. Eingeschlossene Dibutylphthalat-Tröpfchen können lipophile Liberations-Kanäle an die Oberfläche der Einbettung bilden. Somit stünde dann dem amphiphilen Arzneistoff neben der Diffusion in wäßrigem Milieu auch noch die im lipophilen Milieu als Freisetzungsweg zur Verfügung.

Die Erhöhung der Freisetzungsrates bei Aerosil-Zusatz dürfte überwiegend durch die Vergrößerung der Teilchenoberfläche auf mehr als das Doppelte der zusatzfreien Einbettung bedingt sein.

Wie die vorliegende Untersuchung zeigt, gelingt die Verstärkung der Freisetzungsverzögerung sehr gut durch Erhöhung der Ethylcellulose-Konzentration. Der Zusatz von lipophilen oder hydrophilen Hilfsstoffen verringerte aber die durch die Ethylcellulose gegebene Retardwirkung.

III. Untersuchungen zur Beeinflussung von Pulvereigenschaften durch Sprüheinbettungsverfahren

Die Pulvereigenschaften eines Sprühproduktes unterscheiden sich in der Regel von denjenigen der Ausgangsstoffe (64,65, 66). Es können die Teilchengröße und damit die spezifische Oberfläche ebenso verändert sein wie die Teilchenform oder die Pulverdichte (67,68). Das Fließverhalten ändert sich mit den oben genannten Produkteigenschaften oder durch elektrostatische Aufladungen (69). Auch das Kompressions- oder Mischverhalten entspricht üblicherweise nicht dem der Edukte (70). Die für die Auflösengeschwindigkeit bedeutsame Benetzbarkeit und Feuchtigkeitsaufnahme des Pulvers kann durch Einbettungsvorgänge ebenfalls beeinflusst werden (71).

In der vorliegenden Untersuchung sollte der Einfluß unterschiedlicher Einbettungs-Parameter auf Pulvercharakteristika, welche für Puderzubereitungen von Bedeutung sind, ermittelt werden.

1. Einfluß auf die Teilchengröße

Die Teilchengröße von Sprühprodukten kann durch die Eigenschaften des Trocknungsgutes und durch die Zusammensetzung des Sprühlösungsmittels beeinflusst werden. Auch Geräteparameter wie Trocknungstemperatur, Luft- und Sprühlösungsdurchsatz können ebenso wie der Sprühdüsen-Durchmesser und die Zerstäuberluft-Menge zur Steuerung der Korngröße variiert werden (71). Die Veränderungen der Geräte- und Rezepturparameter müssen aber bei dem verwendeten Laborsprühtrockner mit einer effektiven Sprühturmlänge von etwa 40 cm innerhalb enger Grenzen durchgeführt werden. Größere Abweichungen von den auf eine sinnvolle Ausbeute und Produkt-Qualität abgestellten Parametern stellen die Durchführbarkeit in Frage.

Einfluß des Lösungsmittels

Da nach unseren Untersuchungen zur Stabilisierung von Ciclopiroxolamin-Sprüheinbettungen während der Herstellung ein Zusatz von Ethanolamin zur Sprühlösung notwendig ist, sollte der Einfluß dieser höher siedenden Komponente auf die Teilchengröße geklärt werden.

Ein Anteil von 7,4% Ethanolamin am Sprühlösungsmittelgemisch Frigen/Ethanol 80/20 ergab bei sprühgetrockneter Ethylcellulose eine Verschiebung des Korngrößen-Spektrums zu größeren Teilchendurchmessern.

In Abb. 24 ist das Ergebnis der mikroskopischen Korngrößen-Analyse dargestellt. Dabei wurde der prozentuale Anteil gegen die Korngrößenklasse aufgetragen.

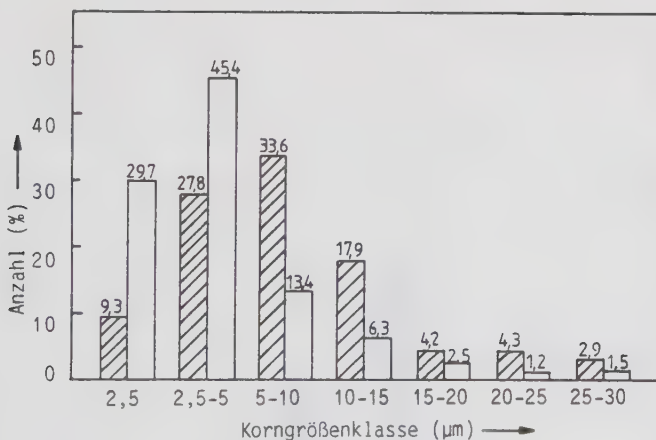


Abb. 24 Korngrößenverteilung von Ethylcellulose-Sprühprodukten in Abhängigkeit von der Sprühlösungszusammensetzung

- ☐ ohne Ethanolamin
- ☒ mit 7,4% Ethanolaminzusatz

Einfluß des Arznei-Hüllstoffverhältnisses

Wie aus Abb. 25 hervorgeht, ist die Korngrößenverteilung der Sprüheinbettungen mit 25% und 40% Arzneistoffkonzentration weitestgehend identisch. Nur im Bereich der größeren Teilchen von 25-40 μm sind geringfügige Unterschiede feststellbar: Während kein Teilchen der 40%-igen Einbettung in diesem Korngrößenbereich liegt, haben etwa 6% der Teilchen der 25%-igen Einbettung einen Durchmesser von 25 - 40 μm . Bei der 40%-igen Einbettung, teilweise nach Lagerung auftretende nadelförmige Kristalle, wurden nicht in die Bewertung der Korngröße einbezogen.

Das Korngrößenspektrum der Einbettung mit 10% Arzneistoffgehalt weicht von den anderen Zubereitungen ab. Das Maximum liegt hier im Bereich 2,5 - 5 μm , ist also zu kleineren Teilchengrößen hin verschoben. In der Korngrößenklasse von 25 - 30 μm ist ein zweites Maximum mit etwa 17% der Teilchen erkennbar. Die 10%-ige Einbettung besteht also aus einer Mischung von sehr kleinen und sehr großen Teilchen, während die Teilchen der anderen Einbettungen weitgehend um ein Maximum von 5 - 10 μm streuen.

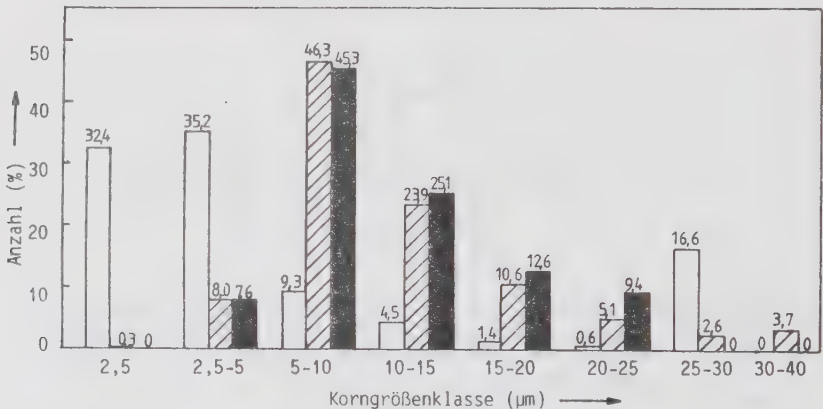


Abb. 25 Korngrößenverteilung von Ethylcellulose-Sprüheinbettungen in Abhängigkeit vom Arznei-Hüllstoffverhältnis

- 10% Ciclopiroxolamin, 90% Ethylcellulose
- ▨ 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
- 40% Ciclopiroxolamin, 60% Ethylcellulose

Einfluß der Zerstäuberluftmenge

Bei der Sprüheinbettung wurde eine Zweistoffdüse zur Zerstäubung der Sprühlösung verwendet. Eine Zweistoffdüse ist dadurch charakterisiert, daß die Sprühlösung durch eine Düse dem separat geführten Zerstäubungsgas zugeleitet wird (Abb. 26).

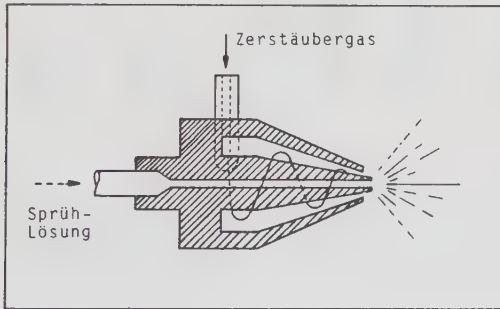


Abb. 26 Schematischer Aufbau einer Zweistoffdüse (72)

Die Zerstäuberluftmenge kann beim Mini Spray Dryer stufenlos von 0 - 800 Nl/h verändert werden. Da die größten Produktausbeuten bei allen Sprühversuchen mit der maximalen Einstellung erreicht werden konnten, wurde überwiegend mit einem Luftdurchsatz von 800 Nl/h gesprüht. Bei der Verringerung des Luftdurchsatzes auf 600 und 400 Nl/h blieb ein Großteil der Sprühlösung im Sprühturm haften.

Diejenigen Partikel, welche aus dem Turm ausgetragen werden und im Auffangbehälter erscheinen, unterscheiden sich nur geringfügig von den mit 800 Nl/h versprühten Partikeln.

Wie aus Abb. 27 hervorgeht, bedingt die große Zerstäuberluftmenge von 800 Nl/h ein Korngrößen-Spektrum mit einer maximalen Teilchenanzahl zwischen 5 μm und 10 μm . Bei 600 und 400 Nl/h Zerstäuberluftmenge verschiebt sich das Maximum in den Korngrößenbereich von 2,5 μm bis 5 μm . Etwa 13% der Teilchen liegen bei der Einbettung, welche mit 400 Nl/h versprüht wurden, im Bereich von 20 - 30 μm , während in dieser Korngrößenklasse nur etwa 8% der Teilchen liegen, welche mit 800 Nl/h versprüht wurden.

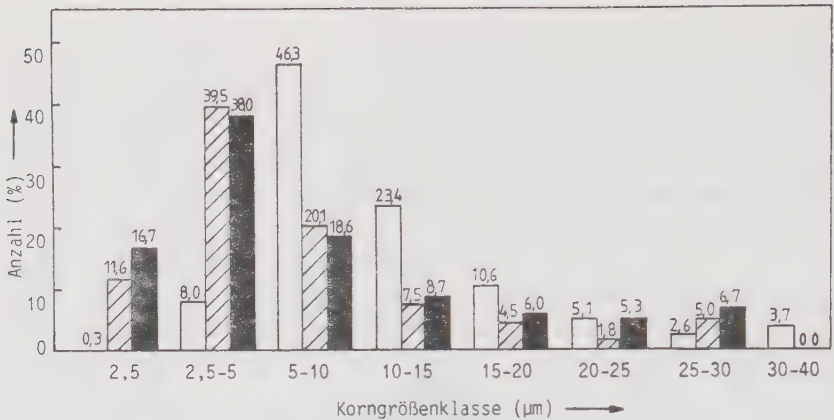


Abb. 27 Korngrößenverteilung von 25%-igen Sprüheinbettungen in Abhängigkeit von der Zerstäuberluft-Menge

□ 800 Nl/h ▨ 600 Nl/h ■ 400 Nl/h

2. Einfluß auf die Oberfläche

Die spezifische Oberfläche von Pulvern ist eine Kennzahl, welche Rückschlüsse auf technologische Eigenschaften wie Lösungsgeschwindigkeit, Kohäsion und Adsorption von Stoffen an die Oberfläche zuläßt (76,92). In vielen Fällen ist die Oberfläche ausschließlich abhängig von der Teilchengröße. Bei porösen Pulvern läßt sich aber in der Regel die Gesamt-Oberfläche nicht mehr direkt mit dem Teilchen-Durchmesser korrelieren (77). Sprüheinbettungen können als Hohlkugeln eine ausgeprägte Porosität aufweisen, sofern der innere Hohlraum durch Ausblaselöcher eröffnet ist. Um die gesamte Oberfläche erfassen zu können, wurden Oberflächenbestimmungen nach der BET-Methode vorgenommen. Die äußeren Oberflächen der Einbettungen wurden mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie zur Bewertung der Ergebnisse dargestellt.

In Abb. 28 sind die spezifischen Oberflächen von Einbettungen mit unterschiedlichem Arznei-Hüllstoffverhältnis und einer Zubereitung mit 10% Aerosil-Zusatz dargestellt. Die spezifischen Oberflächen bewegen sich zwischen $3,9 \text{ m}^2/\text{g}$ und $15,9 \text{ m}^2/\text{g}$.

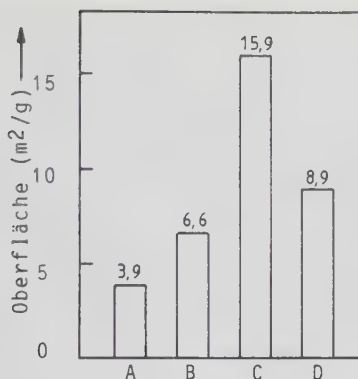


Abb. 28 Einfluß der Sprüheinbettungs-Zusammensetzung auf die spezifische Oberfläche

- A 10% Ciclopiroxolamin, 90% Ethylcellulose
- B 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
- C 25% Ciclopiroxolamin, 10% Aerosil, 65% Ethylcellulose
- D 40% Ciclopiroxolamin, 60% Ethylcellulose

Die Einbettungen A und B mit 10 bzw. 25% Arzneistoffgehalt bestehen entsprechend der mikroskopischen Analyse praktisch nur aus kugelförmigen Partikeln. So erfaßt die Oberflächenbestimmung ausschließlich genuine Sprühpartikel. Die spezifische Oberfläche nimmt dabei mit der Erhöhung des Ciclopiroxolamin-Anteils von 10% auf 25% um das 1,7-fache zu. Bei der Einbettung C und D sind zum Zeitpunkt der Untersuchung zusätzlich sehr kleine Kristallnadeln im mikroskopischen Bild erkennbar, die in die Bestimmung der Oberfläche mit eingehen und größere Werte vortäuschen können. Die sehr große Oberfläche der 25%-igen Einbettung mit Aerosil-Zusatz, die mit 15,9 m²/g mehr als das Doppelte der zusatzfreien Einbettung beträgt, kann nicht ausschließlich auf kristalline Verunreinigungen zurückgeführt werden.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen, daß die Hohlkugeln der Einbettung mit Aerosil-Zusatz überwiegend große Risse aufweisen (Abb. 29 D). Diese Risse eröffnen vollständig den Innenraum der Hohlkugeln, so daß auch die innere Oberfläche durch das Meßgas der BET-Methode erfaßt wird.

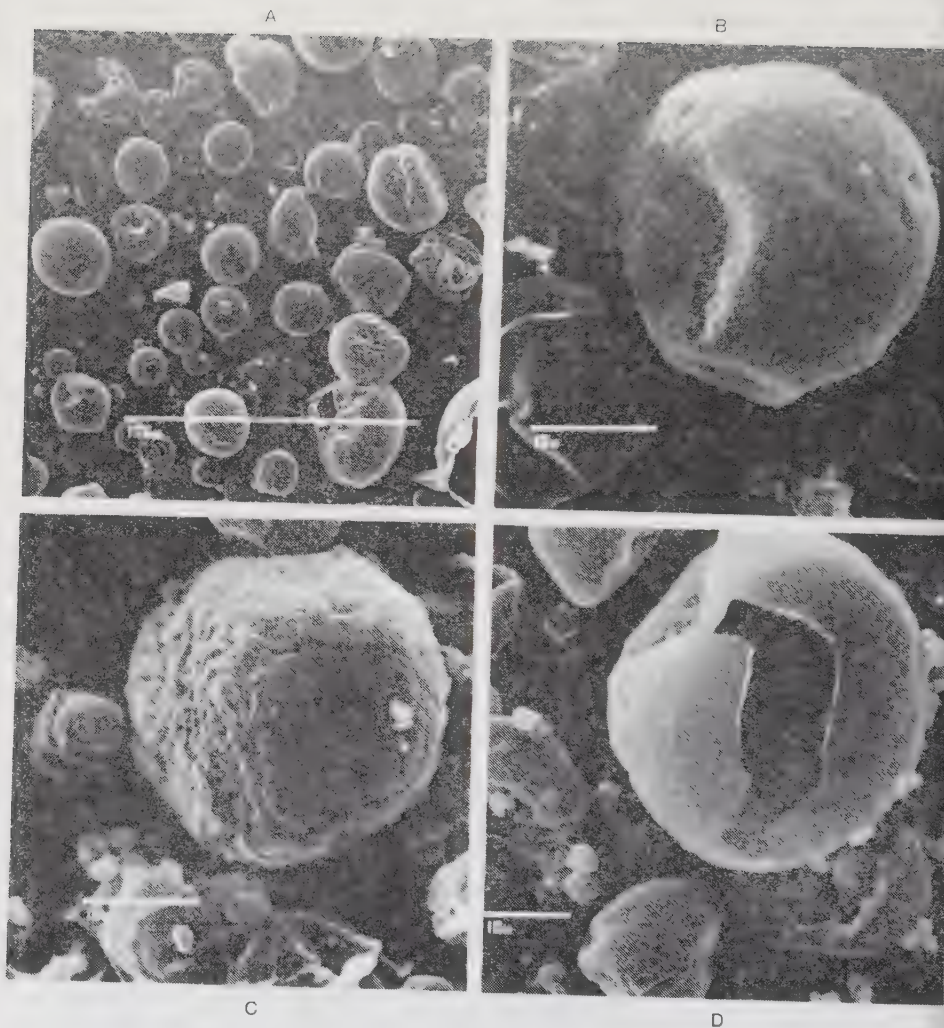


Abb. 29 REM-Aufnahmen von Sprüheinbettungen. Einfluß von Herstellungs-Parametern auf die Oberflächenstruktur

- A 10% Ciclopiroxolamin, 90% Ethylcellulose
- B 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
- C 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose, geringer Lösungsmittelanteil in der Sprühlsg.
- D 25% Ciclopiroxolamin, 65% Ethylcellulose, 10% Aerosil

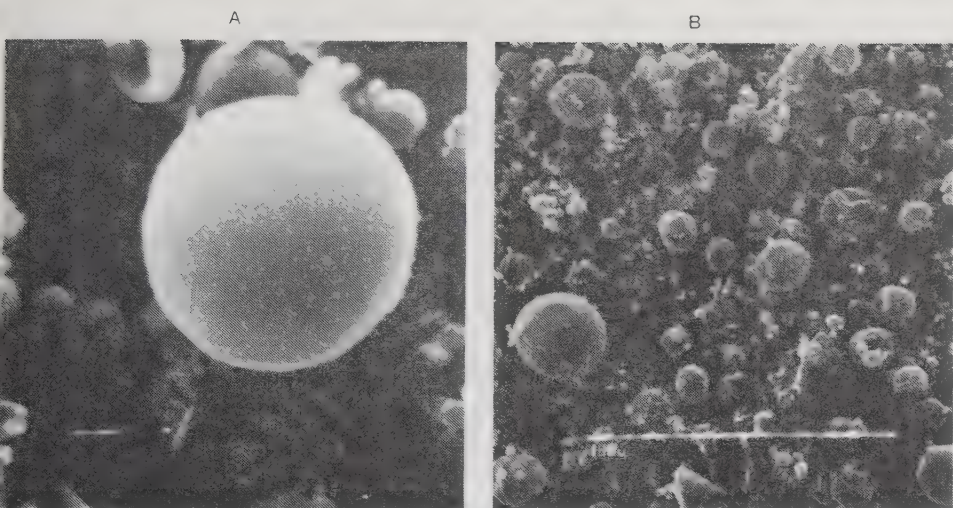


Abb. 30 REM-Aufnahmen von Sprüheinbettungen. Einfluß von Herstellungsparametern auf die Oberflächenstruktur

- A 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
Sprühlösungsmittel Methylenchlorid
- B 25% Ciclopiroxolamin, 65% Ethylcellulose,
10% Dibutylphthalat

Die Partikel der 10%-igen und 25%-igen Einbettung (Abb. 29 A, B) sind nur sehr selten durch Risse eröffnet. Die Oberflächen erscheinen glatt und wenig strukturiert.

Das REM-Bild einer ebenfalls 25%-igen Einbettung, welche aus einer konzentrierten Sprühlösung mit 7,25 g statt 6,0 g Feststoff in 100 g Lösung hergestellt wurde, besitzt eine strukturierte, krustige Oberfläche (Abb. 29 C).

Sehr glatte Oberflächen konnten durch Verwendung von Methylenchlorid/Ethanolamin 98/2 anstelle von Frigen/Ethanol/Ethanolamin 75,4/14/5,6 als Sprühlösungsmittel erhalten werden (Abb. 30 A). Der Zusatz von 10% Dibutylphthalat zu 25%-igen Einbettungen ergibt keine im Rasterelektronenmikroskop erkennbaren Veränderungen in der Oberflächenstruktur der einzelnen Teilchen. Es sind aber zahlreiche kleine, auch unregelmäßig geformte Partikel erkennbar.

3. Einfluß auf das Schütt- und Stampfvolumen

Als Pulver-Kennzahlen sind Schütt- und Stampfvolumen von Bedeutung für die Inprozeß- und Endkontrolle von Pulvern (79). Mit Sprühtrocknungsverfahren können diese für die Dosierung und Weiterverarbeitung wichtigen Charakteristika in großem Ausmaß verändert werden (78).

Mit Hilfe des Stampfvolumeters, das für kleine Pulvervolumina von weniger als 10 ml konzipiert wurde, konnte die Einflußnahme von Sprühtrocknungs-Parametern auf das Pulvervolumen ermittelt werden.

Das Schüttvolumen einer 25%-igen Sprüheinbettung von Ciclopiroxolamin in Ethylcellulose beträgt mit 45 ml/g etwa das 15-fache einer physikalischen Mischung von Ethylcellulose mit einem Schüttvolumen von 2,9 ml/g. Während die physikalische Mischung nach 6000 Stampfungen auf 1,9 ml/g komprimiert wird, ist das Stampfvolumen der 25%-igen Einbettung 24,5 ml/g.

Einfluß des Arznei-Hüllstoffverhältnisses

Schütt- und Stampfvolumen der Einbettung mit 10% Ciclopiroxolamin und 90% Ethylcellulose liegen mit 41,6 ml/g bzw. 22 ml/g im gleichen Bereich wie die 25%-ige Einbettung. Dagegen nehmen die Werte bei Einbettungen mit 40% Ciclopiroxolamin und 60% Ethylcellulose um etwa 2/3 auf 14,6 ml/g bzw. 7,4 ml/g ab (Abb. 31).

Einfluß von Zusatzstoffen

Einbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin, 65% Ethylcellulose und 10% Aerosil haben, verglichen mit Einbettungen ohne Zusatz, ein etwa 25% geringeres Schütt- und Stampfvolumen. Dagegen erhöhen sich die Werte um etwa den Faktor 1,3 auf 57,5 ml/g bzw. 31 ml/g bei Glycerol als Zusatz-Stoff (Abb. 31).

Einfluß der Zerstäuberluftmenge

Die Verringerung der Zerstäuberluftmenge von 800 Nl/h auf 600 und 400 Nl/h bei der Herstellung von Einbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin führt zu einer geringfügigen Erhöhung des Schüttvolumens (Tab. 4).

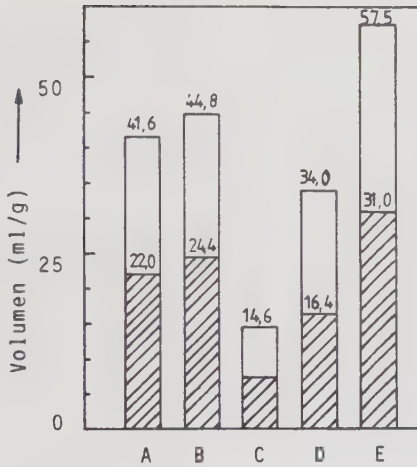


Abb. 31 Einfluß der Einbettungs-Zusammensetzung auf das Schüttvolumen □ und das Stampfvolumen ▨ von Einbettungen

- A 10% Ciclopiroxolamin, 90% Ethylcellulose
- B 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
- C 40% Ciclopiroxolamin, 60% Ethylcellulose
- D wie B mit 10% Aerosil-Zusatz
- E wie B mit 10% Glycerol-Zusatz

Luftmenge Nl/h	Schüttvolumen ml/g	Stampfvolumen ml/g
400	50,0	26,0
600	46,5	23,0
800	44,8	24,4

Tab. 4 Einfluß der Zerstäuberluftmenge auf Schütt- und Stampfvolumen von Sprüheinbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin

4. Einfluß auf das Feuchtigkeitsaufnahmevermögen

Der therapeutische Nutzen von Puderzubereitungen kann stark vom Aufsaugevermögen für Sekret bestimmt sein (80,81). Insbesondere bei antimykotisch wirksamen Pudern beeinflussen Feuchtigkeits-absorbierende Eigenschaften positiv die Wirkung der Zubereitung (82).

Auch die Liberations-Geschwindigkeit des Arzneistoffes aus Feststoff-Arzneiformen kann durch unterschiedliches Feuchtigkeits-Aufnahmevermögen verändert sein.

So erschien die Überprüfung der Einflußnahme von Sprüheinbettungsvorgängen auf das Wasser-Aufnahmevermögen von Ciclopiroxolamin-Zubereitungen notwendig.

Die maximale Wasseraufnahme wurde mit der Apparatur nach BAU-MANN bestimmt (83).

Wie aus Abb. 32 hervorgeht, bewirkt die Sprüheinbettung von Ciclopiroxolamin in Ethylcellulose beträchtliche Änderungen des Wasser-Aufsaugevermögens.

Unverarbeitetes Ciclopiroxolamin und sprühgetrocknete Ethylcellulose nehmen nur etwa 0,2 ml Wasser je Gramm Pulver auf (Abb. 32 A,B).

Ciclopiroxolamin-Sprüheinbettungen besitzen, verglichen mit den Ausgangsstoffen, ein bis zum 37-fachen erhöhtes Aufsaugevermögen von etwa 2 ml/g bis zu 7,4 ml/g.

Bei Einbettungen mit einem Ciclopiroxolamin-Anteil von zwischen 25% und 50% verringert sich das Wasser-Aufnahmevermögen mit zunehmendem Arzneistoff-Anteil (Abb. 32 D,E,F).

Das Optimum der Wasser-Aufnahmefähigkeit liegt mit 6,7 ml/g bei Einbettungen mit 25% Arzneistoff. Eine weitere Erniedrigung des Ciclopiroxolamin-Anteils auf 10% ergibt nur noch ein Aufsaugevermögen von 5,6 ml/g (Abb. 32 C).

Der Zusatz hydrophiler und lipophiler Stoffe zu 25%-igen Einbettungen bewirkt nur bei Glycerol eine weitere Steigerung des Aufnahmevermögens auf 7,4 ml/g (Abb. 32 G).

Aerosil- und Dibutylphthalat-Beimengungen erniedrigen die Werte auf 4,4 bzw. 4,6 ml/g (Abb. 32 H,I).

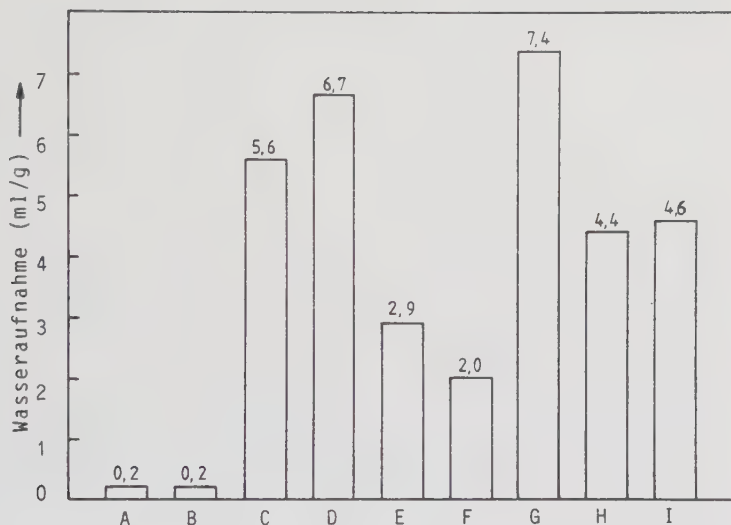


Abb. 32 Einfluß der Sprüheinbettungs-Zusammensetzung auf das Feuchtigkeits-Aufnahmevermögen

- A Ciclopiroxolamin
- B sprühgetrocknete Ethylcellulose
- C 10% Ciclopiroxolamin, 90% Ethylcellulose
- D 25% Ciclopiroxolamin, 75% Ethylcellulose
- E 40% Ciclopiroxolamin, 60% Ethylcellulose
- F 50% Ciclopiroxolamin, 50% Ethylcellulose
- G 25% Ciclopiroxolamin, 65% Ethylcellulose, 10% Glycerol
- H 25% Ciclopiroxolamin, 65% Ethylcellulose, 10% Aerosil
- I 25% Ciclopiroxolamin, 65% Ethylcellulose, 10% Dibutylphthalat

5. Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der Sprüheinbettungen

Die Herstellung von Sprühprodukten mit einem Laborsprühtrockner unterliegt vielfach anderen Bedingungen als mit großen Industrie-Sprühtrockenanlagen (84). Die Abmessungen des Büchi Mini Spray Dryers führen u.a. zu anderen Luftströmungen, durch den kurzen Weg des Gutes im Sprühturm auch zu veränderten Trocknungsverhältnissen.

Auch eine Dokumentation von Herstellungsdaten ist bei der Kleinanlage weniger möglich als bei Großtrocknern. So können die für die Prozeßvalidierung wichtigen Parameter, wie der Trocknungsluft-Durchsatz oder die Guttemperatur im Auffangbehälter, meßtechnisch nicht erfaßt werden. Trotzdem sind, wie die folgenden Untersuchungen am Beispiel von Sprüheinbettungen mit 25% und 10% Ciclopiroxolamin-Gehalt zeigen, gut reproduzierbare Sprüheinbettungen herstellbar.

Arzneistoffgehalt

Von 16 Sprüheinbettungs-Chargen mit 25% Ciclopiroxolaminsollgehalt wurde der Ciclopiroxsäureanteil durch Titration mit Lithiummethyllatlösung in wasserfreiem Milieu bestimmt.

Es ergab sich ein durchschnittlicher Ciclopiroxsäuregehalt von 99,9% des Sollgehaltes mit einer relativen Standardabweichung von 4,5%.

Die Titration der Ciclopiroxsäure bei 5 Einbettungen mit 10% Sollgehalt ergab einen Durchschnitts-Gehalt von 95,3% des Sollwertes mit einer relativen Standardabweichung von 2,5%. Der Ethanolaminanteil der Einbettungen wurde durch Titration mit Perchlorsäurelösung im wasserfreien Milieu ermittelt.

Der Ethanolamingehalt der 25%-igen Einbettungen beträgt im Durchschnitt 98% des Solls mit einer relativen Standardabweichung von 2,4%.

Der Ethanolamingehalt der 10%-igen Einbettung wurde mit durchschnittlich 100,1% des Sollwertes mit einer Standardabweichung von 5,2% ermittelt.

Der Ciclopiroxsäuregehalt ist weitgehend unabhängig von den

Herstellungsparametern. Der Ethanolamingehalt dagegen ist veränderbar durch die Trocknungswärme, den Sprühlösungsdurchsatz und den Ethanolamingehalt der Sprühlösung.

Schütt- und Stampfvolumen

Unter Beibehaltung der Arznei- und Hilfsstoffchargen sowie der Herstellungsbedingungen lassen sich Schütt- und Stampfvolumen gut reproduzieren.

So wurden bei 4 Chargen von 10%-igen Einbettungen Schütt- und Stampfvolumina von durchschnittlich 38,3 ml/g bzw. 20,3 ml/g gemessen. Die relative Standardabweichung beträgt dabei 5,3% bzw. 1,7%.

Makroskopisches und mikroskopisches Erscheinungsbild

Die Sprüheinbettungen mit 10 - 50% Ciclopiroxolamingehalt sind durchweg feine, weiße, frei fließende Pulver. Bei 10%-igen Einbettungen treten teilweise sofort nach dem Sprühtrocknen elektrostatische Aufladungen auf, welche aber nach wenigen Minuten wieder abgebaut sind.

Alle Einbettungen wurden im Lichtmikroskop bei 40-facher und 400-facher Vergrößerung betrachtet.

Bei 40-facher Vergrößerung konnte festgestellt werden, daß bei allen Präparaten keine größeren Agglomerate von mehr als 10 Einzelpartikeln auftreten.

Die 400-fache Vergrößerung zeigt bei 50%-igen Einbettungen neben den runden Sprühparkeln auch zahlreiche Kristallnadeln. Bei 40%-igen Zubereitungen liegen überwiegend runde Partikel vor. Die Einbettungen mit 10% und 25% Ciclopiroxolamingehalt enthalten unter den gewählten Herstellungsbedingungen ausschließlich runde Sprüh-Partikel.

Beim Absenken der Zerstäuberluft-Menge von 800 Nl/h auf 400 Nl/h oder bei Zusatz von 10% Aerosil treten auch bei 25%-igen Einbettungen noch Kristallnadeln auf.

6. Diskussion der Ergebnisse

Die Untersuchungen zeigen, daß innerhalb von bauartbedingten Grenzen des Gerätes, durch die Veränderung von Herstellungs-Parametern die Produkteigenschaften von Ciclopiroxolamin-Sprüh-einbettungen beeinflusst werden können.

Beeinflussbare Größen sind neben der Teilchengröße, der Oberfläche und der Porosität auch das Pulver-Volumen und die Absorptionsfähigkeit von Wasser.

Eine Abhängigkeit des Teilchendurchmessers der hohlkugelförmigen Sprühteilchen besteht sowohl von der Zusammensetzung des Sprühlösungsmittels, als auch vom Verhältnis von Ciclopiroxolamin zu Ethylcellulose in der Einbettung.

Die Vergrößerung der Teilchen durch den Zusatz des mit 172°C vergleichsweise hochsiedenden Ethanolamins kann im Mechanismus der Hohlkugel-Entstehung begründet sein.

JUNGINGER beschreibt den Trocknungsvorgang eines Sprühtröpfchens mit der primären Ausbildung eines halbdurchlässigen Filmes an der Oberfläche. Sobald die im Inneren eingeschlossene Flüssigkeit verdampft, bläht sich das Tröpfchen auf und erhärtet dann (78).

Wird nun einem Sprühlösungsmittel-Gemisch eine höher siedende Komponente zugefügt, so dauert bei gleicher Wärmezufuhr die Expansion des Lösungsmitteldampfes länger und damit hat das Tröpfchen die Möglichkeit sich stärker aufzublähen.

Auch die Erhöhung des Ciclopiroxolamin-Anteils von 10% auf 40% bzw. 25% unter gleichzeitiger Verringerung der Ethylcellulose-Konzentration auf 60% bzw. 75% erbringt eine Vergrößerung des durchschnittlichen Teilchendurchmessers um etwa 5 - 10 µm. Dies kann auf die Verdünnung der Sprühlösung mit Sprühlösungsmittel bei steigendem Ethylcellulose-Gehalt der Einbettung zurückgeführt werden (78). Die Verdünnung ist notwendig, um die Sprühlösung bei etwa gleich niedriger Viskosität zu halten. Einerseits dient dies dazu, die Lösung sprühbar zu erhalten und andererseits den Einfluß der Viskosität auf die Teilchengröße zu eliminieren (84).

Die gefundene Beeinflussung der Korngröße durch die Zerstäuberluft-Menge steht im Widerspruch zu Angaben in der Literatur (47,71). Bei ansteigender Luftzufuhr wird in der Regel eine

Verringerung der Teilchengröße beobachtet (47).

Einbettungen, welche mit den niedrigen Zerstäuberluft-Mengen 400 und 600 Nl/h hergestellt wurden, enthalten aber kleinere Teilchen, als die Einbettungen, welche mit 800 Nl/h hergestellt wurden.

Die niederen Zerstäuberluft-Mengen führen während des Sprühtrocknens sehr rasch zu einem dicken Belag an der Sprühturmwand, was zeigt, daß sehr große Sprühtropfchen primär entstehen, aber im englumigen Sprühturm nicht getrocknet werden können.

Es ist auch naheliegend, daß dabei viele Teilchen, die sich im Randbezirk des Sprühturmes befinden, vom rauhen Belag festgehalten werden. Somit muß von einer Entmischung des Pulvergutes schon im Sprühturm ausgegangen werden, die nur Pulvergut aus dem mittleren Ausschnitt des Sprühkegels in den Auffangbehälter gelangen läßt.

Die Zerstäuberluft-Menge von 800 Nl/h führt bei denselben, optimierten Bedingungen nur zu einem minimalen, feinen Pulverbelag der Sprühturmwand. Eine Entmischung an der Wand ist somit kaum möglich, was auch durch das breite Korngrößenspektrum von kleiner als $2,5\text{ }\mu\text{m}$ bis $40\text{ }\mu\text{m}$ belegt wird.

Die spezifischen Oberflächen der Ciclopiroxolamin-Sprüheinbettungen korrelieren nicht mit den Teilchen-Durchmessern von Zubereitungen mit unterschiedlichen Rezepturen.

Die Einbettung mit 10% Arzneistoff und der durchschnittlichen Teilchengröße von etwa $8\text{ }\mu\text{m}$ hat mit $3,9\text{ m}^2/\text{g}$ eine kleinere spezifische Oberfläche, als die 25%-ige Einbettung mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von etwa $12\text{ }\mu\text{m}$ und einer spezifischen Oberfläche von $6,6\text{ m}^2/\text{g}$. Der Zusatz von Aerosil zur Sprühlösung erhöht die spezifische Oberfläche der 25%-igen Einbettung auf etwa $16\text{ m}^2/\text{g}$ ohne entsprechend stark ausgeprägte Verringerung der Teilchen-Größe.

Da Sprüheinbettungen häufig Hohlkugeln mit sehr dünnen Wänden sind, weisen sie im Inneren zusätzlich eine etwa so große Oberfläche wie außen auf. Außerdem können zur Gesamt-Oberfläche noch Poren in den Wänden oder Oberflächen-Strukturen beitragen (85).

Die inneren Oberflächen der 10%-igen Einbettungen scheinen nur in geringem Ausmaß dem Meßgas zugänglich zu sein, während ins-

besondere die Aerosil-haltige Einbettung sehr porös ist. Die Ergebnisse der BET-Oberflächenbestimmungsmethode werden durch die rasterelektronenmikroskopischen Befunde erhärtet: Nur wenige Teilchen der 10%-igen Einbettung sind eröffnet, aber insbesondere die Aerosil-haltige Einbettung enthält zahlreiche Teilchen die große Risse aufweisen. KAWASHIMA und Mitarbeiter beschreiben ebenfalls das Auftreten von "Makroporen" nach Aerosil-Zusatz zu Sprüheinbettungsrezepturen mit Sulfamethoxazol und hydrophilen Filmbildnern (86).

Die Ausbildung des Ethylcellulose-Filmes während des Trocknungsvorganges wird offensichtlich durch den Zusatz von Fremdstoffen, wie Aerosil oder auch konzentrationsabhängig von Ciclopiroxolamin beeinträchtigt. Veränderungen der Filmeigenschaften durch Zusatzstoffe können ebenso bei Koazervationsverfahren, bei der Herstellung von Membranen und bei der Filmdragierung beobachtet werden (87-92).

Die Gesamtoberfläche der Sprühprodukte beeinflusst nicht direkt das Wasser-Aufsaugevermögen der Partikel. Die insbesondere bei Aerosil-haltigen Einbettungen großenteils eröffneten inneren Oberflächen tragen unter den Versuchsbedingungen nicht zur Wasserabsorption bei, da diese Einbettungen sogar, verglichen mit zusatzfreien Einbettungen, ein eher verringertes Saugvermögen aufweisen.

Der Zusatz von Glycerol zu einer 25%-igen Einbettung erbringt den höchsten Absorptionswert. Wie auch Untersuchungen von LIPPOLD und Mitarbeitern anhand von Ethylcellulose-Filmen zeigen, kann das Wasser-Aufnahmevermögen durch Zusatz von hydrophilem Polyethylenglykol zu den Filmen überproportional gesteigert werden (54).

Unabhängig von der Art des Zusatzes erfolgt durch die Sprüheinbettung eine starke Erhöhung des Wasser-Aufsaugevermögens, was aus therapeutischer Sicht für eine antimykotische Puderkomponente sehr wünschenswert sein kann.

Die Reproduzierbarkeit des Gehaltes der Sprüheinbettungen ist als sehr gut zu bezeichnen. Entmischungen zwischen Ethylcellulose und Ciclopiroxolamin treten während des Sprühvorganges, selbst bei Einbettungen mit kristallinen Anteilen nicht auf. Die Eigenschaften wie Teilchengröße, Pulver-Volumen oder mikroskopisches Erscheinungsbild der Einbettungen sind ebenfalls gut reproduzierbar.

IV. Untersuchungen zur Stabilität von Ciclopiroxolamin bei der Herstellung und Lagerung von Sprüheinbettungen und bei der Sprühtrocknung

1. Einfluß von Sprühtrocknungsparametern auf die Stabilität während des Trocknungsvorganges

Sprühtrocknungs- und Einbettungsverfahren gelten allgemein als produktschonende Herstellungsverfahren (93).

Obwohl die absolute Temperaturbelastung des Sprühgutes, verglichen mit den meisten anderen Trocknungsmethoden, gering ist, muß eine mögliche Stabilitätsbeeinflussung im Einzelfall abgeklärt werden (94).

Neben der Temperaturbelastung des Gutes kann auch eine Stabilitätsminderung durch den intensiven Kontakt der Sprühprodukte mit dem Trocknungsgas eintreten (95).

In den vorliegenden Untersuchungen sollte die Beeinflussung der chemischen Stabilität von Ciclopiroxolamin durch Sprühtrocknungs- und Einbettungsverfahren mit organischen Lösungsmitteln abgeklärt werden.

Neben spektroskopischen Methoden können zur Beurteilung der Stabilität von Ciclopiroxolamin auch die wasserfreie Titration des Arzneistoffanions bzw. des Kations herangezogen werden.

Die titrimetrische Bestimmung sowohl des Ciclopirox-Hydroxamsäurebestandteils, als auch der Ethanolaminkomponente erfolgte modifiziert nach der Methode der USP XXI.

Die Ethanolaminbestimmung ergab, daß bei allen Sprühtrocknungs- und Einbettungsversuchen unabhängig vom Sprühlösungsmittel oder den Geräteparametern bis zu 50% Ethanolaminverluste auftreten. Verbunden mit der Abnahme des Ethanolamingehaltes ist eine Abnahme der Lösungsgeschwindigkeit in Wasser und eine Erhöhung des Schmelzpunktes von 128 auf 154°C (Tab. 5).

Stoff	intaktes Salz	freie Säure	sprühgetrocknet mit 50% Ethanolamingehalt
Fp. °C	128	143	154

Tab. 5 Schmelzpunkte von Ciclopirox mit unterschiedlichem Ethanolamingehalt

Belastungstests mit unversprühtem Ciclopiroxolamin sollten den Einfluß einzelner Sprühtrockenparameter auf den Ethanolaminverlust klären.

Einfluß von Wärme

Nach einstündiger Aufbewahrung von Ciclopiroxolamin in einem offenen Becherglas bei einer für die durchgeführten Sprühversuche üblichen Belastungstemperatur von 55°C vermindert sich der Ethanolamingehalt geringfügig um 2,1% des Eingangswertes.

Einfluß des Trocknungsgases

Ciclopiroxolamin, welches in einem Glasrohr 1 Stunde mit 800 Nl/h Preßluft bei 20°C begast wurde, zeigt keine Veränderung des Ethanolamingehaltes.

Aus Abb. 33 geht hervor, daß aber bei Temperaturerhöhung und gleichzeitiger Belüftung eine ausgeprägte Abnahme des Ethanolamingehaltes auftritt. Bei der Temperatur von 60°C und Begasung mit 800 Nl/h Preßluft ergibt sich nach 1 stündiger Belastung eine Abnahme um etwa 19%.

Der Austausch von Preßluft gegen Stickstoff als Inertgas ergab nach einstündiger Belastung mit 800 Nl/h bei der Temperatur von 55°C eine Abnahme des Ethanolamingehaltes um etwa 18% des Eingangswertes.

Einfluß der Trocknungszeit

Ciclopiroxolamin wurde im Auffangbehälter des Sprühtrockners mit Trocknungs- und Zerstäuberluft belastet. Die Luftmengen sowie die Sprühturmausgangstemperatur von 55°C entsprachen

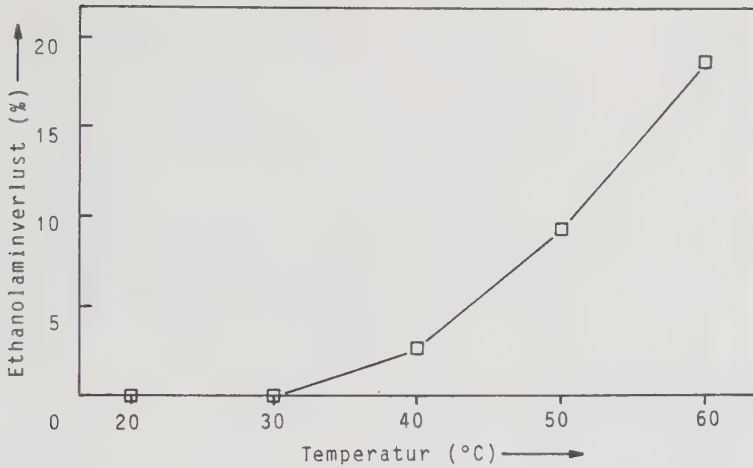


Abb. 33 Einfluß der Temperatur auf den Ethanolaminverlust von Ciclopiroxolamin nach 1 stündiger Belastung mit Preßluft

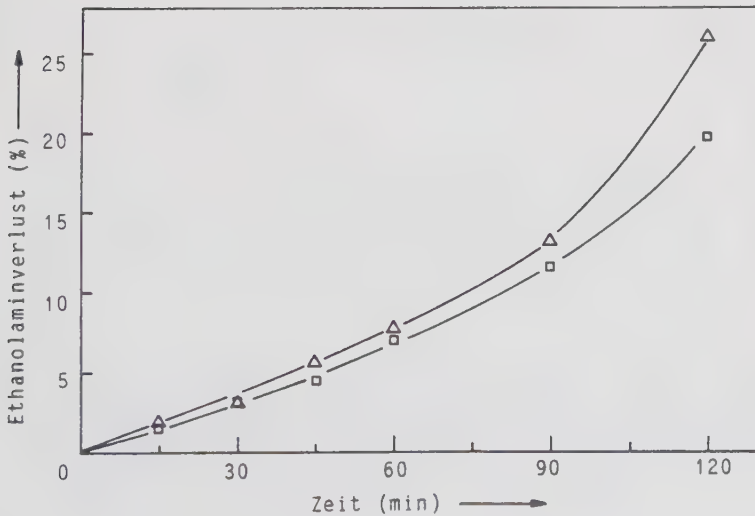


Abb. 34 Einfluß der Belastungszeit und des Lösungsmittels auf den Ethanolaminverlust von Ciclopiroxolamin nach Belastung mit Trocknungsluft von 55°C im Auffangbehälter des Sprühtrockners

-□- Luft ohne Lösungsmittel
-△- Luft mit Frigen und Ethanol

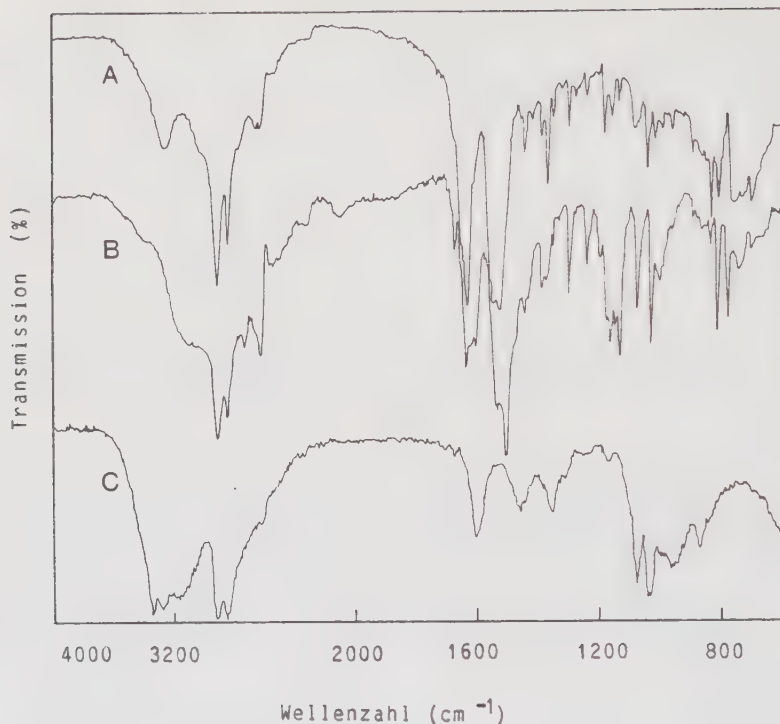


Abb. 35 Veränderung des Infrarotspektrums von Ciclopiroxolamin durch Sprühtrocknung

- A sprühgetrocknetes Ciclopiroxolamin
- B unverarbeitetes Ciclopiroxolamin
- C Ethanolamin

den bei der Sprühtrocknung üblichen Bedingungen. Wie aus Abb. 34 hervorgeht, ist die Ethanolamingehaltsabnahme von der Belastungszeit nahezu linear abhängig. Wird dem Zerstäubergas Lösungsmittel zugesetzt, so erhöht sich der Ethanolaminverlust.

Veränderungen des Ciclopiroxsäurebestandteils durch Sprühtrocknungsvorgänge konnten nicht festgestellt werden. Die wasserfreie Titration des Hydroxamsäureanteils von Ciclopiroxolamin ergab sowohl bei sprühgetrockneter als auch sprüh-eingebetteter Substanz den jeweiligen Sollgehalt.

Der Vergleich der Infrarotspektren ergibt, daß bis auf die für Ethanolamin charakteristischen Absorptionen bei den Wellenzahlen von $3100 - 3350 \text{ cm}^{-1}$ und 1600 cm^{-1} Übereinstimmung zwischen sprühgetrocknetem und unverarbeitetem Ciclopiroxolamin besteht (Abb. 35).

Aus Abb. 36 geht hervor, daß die Infrarotspektren der freien Säuren, dargestellt durch saure Fällung aus unverarbeitetem und sprühgetrocknetem Ciclopiroxolamin, identisch sind.

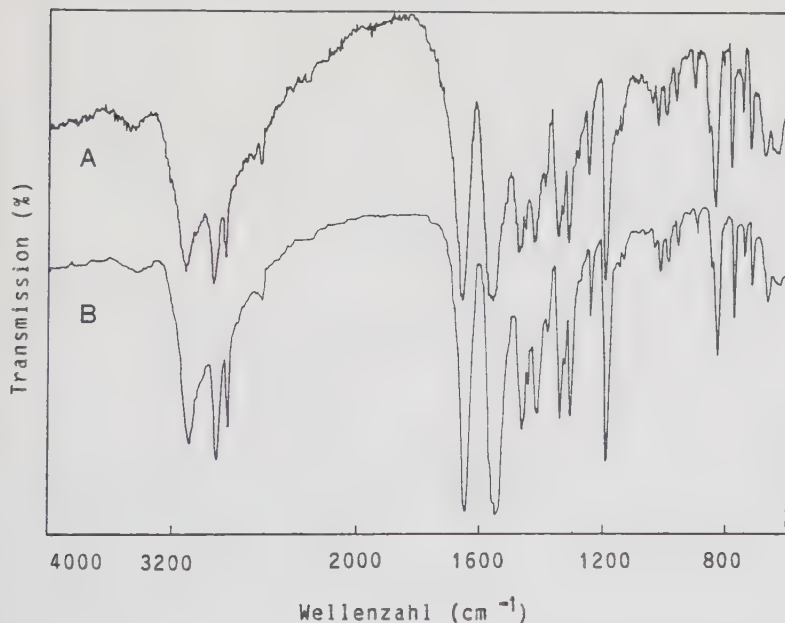


Abb. 36 Infrarotspektren von freier Ciclopiroxsäure dargestellt durch saure Fällung

A aus sprühgetrocknetem Ciclopiroxolamin

B aus unversprühtem Ciclopiroxolamin

1.1 Maßnahmen zur Vermeidung von Instabilität während des Einbettungsvorganges

Da sich ein Teil des im Ciclopiroxolamin enthaltenen Ethanolamins verflüchtigt, sollte ein Verfahren entwickelt werden, welches ermöglicht Sprüheinbettungen mit korrektem Ethanolamingehalt zu erhalten.

Ethanolaminzusätze zur Sprühlösung bewirken eine Anreicherung des Amingehaltes in der Trocknungsluft und können somit die Verdunstung aus dem Ciclopiroxolamin einschränken.

Wie aus den Abb. 37 und 38 hervorgeht, ist dabei der Ethanolamingehalt nicht nur von der Trocknungstemperatur, sondern ebenso vom Sprühlösungsdurchsatz abhängig. Je länger der Sprühtrocknungsvorgang andauert umso größer muß bei sonst gleichen Geräteparametern der Ethanolaminzusatz sein, um Einbettungen mit korrektem Ethanolamingehalt zu erhalten.

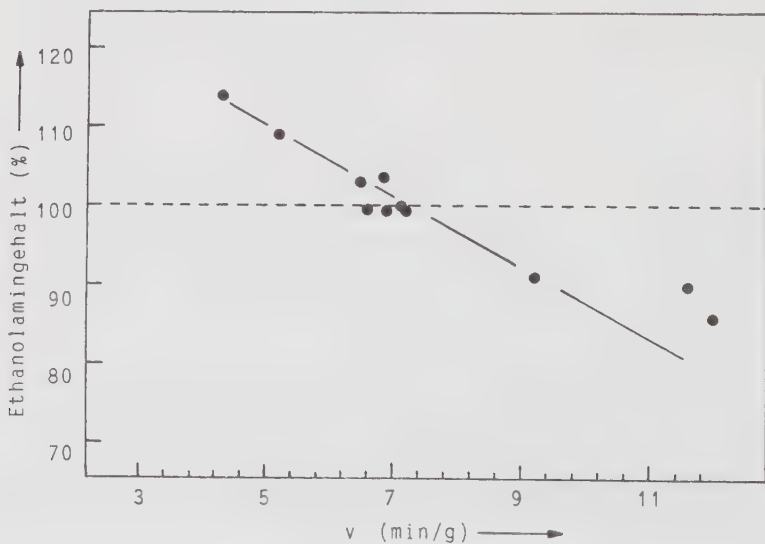


Abb. 37 Einfluß der Sprühdauer v auf den Ethanolamingehalt von 50%-igen Sprüheinbettungen bei der Sprühturm-
ausgangstemperatur von 55°C und einem Ethanolamin-
anteil von 9,1% an der Sprühlösung
(v = Minuten Sprühdauer/Gramm Arzneistoff)

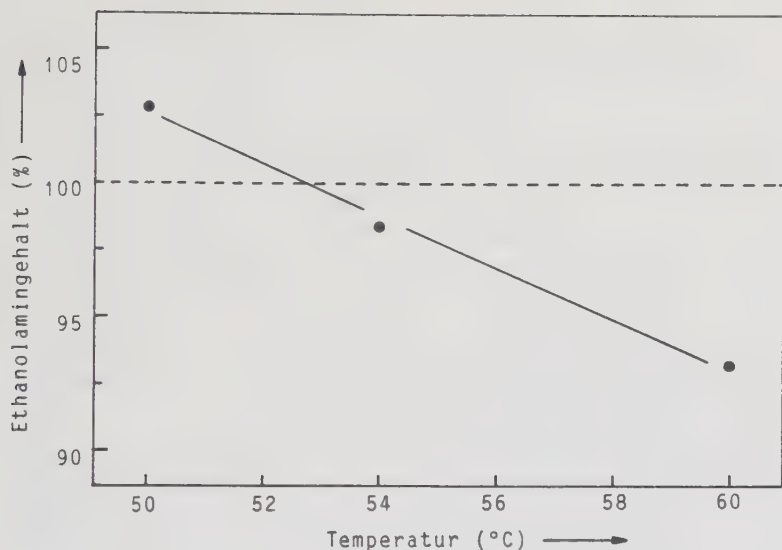


Abb. 38 Einfluß der Sprühturmausgangstemperatur auf den Ethanolamingehalt von sprühgetrocknetem Ciclopiroxolamin

Bei sonst gleichen Sprühtrocknungsparametern ist der notwendige Ethanolaminzusatz auch abhängig vom Ciclopiroxolaminsollgehalt der Einbettung. Aus Tab. 6 geht hervor, daß bei steigendem Ciclopiroxolamingehalt der Einbettung auch vermehrt Ethanolamin zur Sprühlösung zugesetzt werden muß.

Ciclopiroxolamin-sollgehalt (%)	10	25	40	50
Ethanolaminanteil an der Sprühlsg. (%)	3,1	5,5	6,5	8,4

Tab. 6 Abhängigkeit des Ethanolaminzusatzes zur Sprühlösung vom Arzneistoffsollgehalt

1.2 Spektroskopische und titrimetrische Befunde zum Nachweis der Stabilität

UV-Spektroskopie

Bei einer Amidhydrolyse unter Ringspaltung ist eine deutliche Erhöhung der Extinktionskoeffizienten im ultravioletten Licht zu erwarten. Um diese mögliche Instabilität bei Sprüheinbettungen erkennen zu können, wurden die UV-Spektren von Sprüheinbettungen und unverarbeitetem Ciclopiroxolamin verglichen.

Die Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten von Einbettungen mit 25, 40 und 50% Arzneistoffgehalt sowie sprühgetrocknetem Ciclopiroxolamin sind identisch mit den von unverarbeitetem Arzneistoff.

Im Absorptionsmaximum bei 297 nm wird ein um etwa 7% erhöhter Extinktionskoeffizient bei der 10%-igen Einbettung gefunden. Diese Erhöhung ist nicht durch Zersetzungen, sondern durch den hohen Ethylcellulosegehalt der Untersuchungslösung bedingt, da physikalische Mischungen dieselbe Erscheinung aufweisen (Tab. 7).

Arzneistoff- sollgehalt in %	Maximum I nm	Extinktion bei 2,5 mg/ml	Maximum II nm	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
Standard 100	214	2,292	297	190
Getrockn. 100	214	2,251	297	190
50	214	2,186	297	185
40	214	2,218	297	188
25	214	2,217	297	192
10	214	2,273	297	203

Tab. 7 Vergleich der UV-Spektren von unverarbeitetem, sprühgetrocknetem und sprüheingebettetem Ciclopiroxolamin in methanolischer Lösung

Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren von unverarbeitetem und mit Ethanolaminzusatz sprühgetrocknetem Ciclopiroxolamin sind identisch. In Abb. 39 sind neben unverarbeitetem (A) und sprühgetrocknetem (B) Ciclopiroxolamin die Spektren von 25%-igen Einbettungen (C) und 25%-igen Einbettungen (D) Ciclopiroxolamin die Spektren von 25%-igen Einbettungen

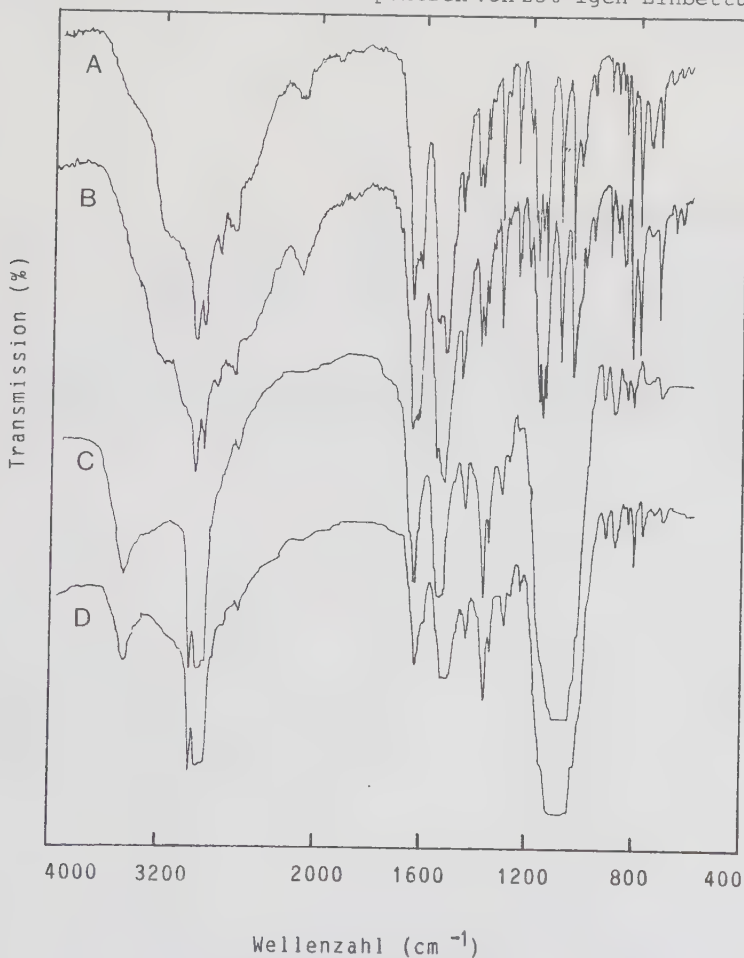


Abb. 39 Infrarotspektren von unverarbeitetem, sprühgetrocknetem und sprüheingebettetem Ciclopiroxolamin mit korrektem Ethanolamingehalt

- A unverarbeitet
- B sprühgetrocknet
- C 25%-ige Sprüheinbettung
- D physikalische Mischung mit 75% Ethylcellulose

gen (C) und von der physikalischen Mischung mit Ethylcellulose (D) dargestellt. Die physikalische Mischung weist bei sonst identischem Kurvenverlauf im Wellenzahlbereich von 3200 cm^{-1} eine etwas stärkere Absorption als die 25%-ige Einbettung auf. Diese erhöhte Absorption kann auf geringe Mengen an unverarbeitete Ethylcellulose sorbiertes Wasser zurückgeführt werden.

Kernresonanzspektroskopie

Neben der UV- und IR-Spektroskopie kann die H-NMR-Spektroskopie Aufschluß über Veränderungen an Molekülen geben.

In Abb. 40 werden die H-NMR-Spektren von unverarbeitetem und sprühgetrocknetem Ciclopiroxolamin in deuteriertem Chloroform (A,C) und deuteriertem Dimethylsulfoxid (B,D) verglichen.

Die jeweiligen Spektren stimmen auch nach Austausch der aciden Protonen gegen Deuterium überein.

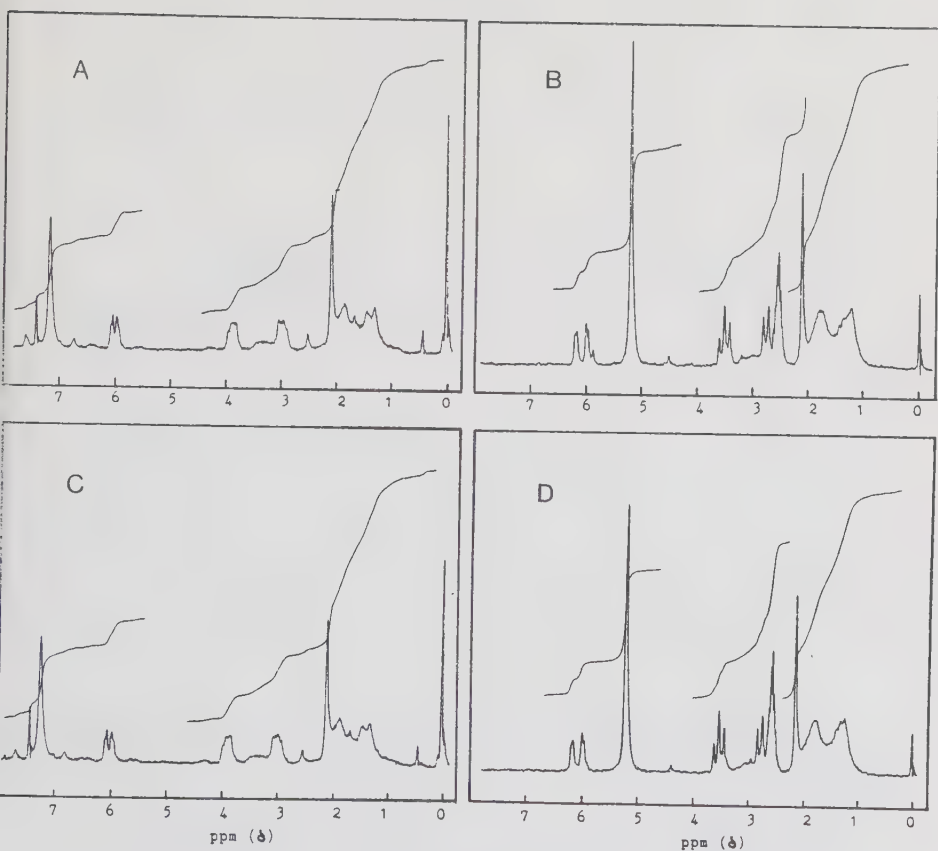


Abb. 40 Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von unverarbeitetem und sprühgetrocknetem Ciclopiroxolamin in unterschiedlichen Lösungsmitteln

unverarbeitet: A in DCCl₃ B in deuteriertem DMSO
sprühgetrocknet: C in DCCl₃ D in deuteriertem DMSO

Titrimetrische Untersuchungen

Der Ciclopiroxsäureanteil in Ciclopiroxolamin-haltigen Einbettungen wurde durch Titration mit Lithiummethyllösung bestimmt. Durch den Vergleich des titrimetrisch ermittelten Säuregehaltes mit den UV-spektroskopischen Daten kann festgestellt werden, ob sich durch Zersetzung das Verhältnis Q als Quotient der titrimetrisch erfaßten Hydroxamsäuregruppe und dem durch UV-Spektroskopie ermittelten Gehaltes geändert hat (Tab. 8).

Ciclopiroxolamin-sollgehalt in %	Ciclopiroxsäure-sollgehalt in %	Gehalt		Q
		Titrim.	Spektr.	
100	77,2	75,6	76,4	0,99
50	38,6	37,7	36,7	1,03
40	30,9	30,2	29,3	1,03
25	19,3	19,1	18,7	1,02
10	7,7	7,8	7,8	1,00

Tab. 8 UV-spektroskopische und titrimetrische Bestimmung der Ciclopiroxsäure in sprühgetrocknetem und sprüh-eingebettetem Ciclopiroxolamin

Der Ethanolaminanteil der Ciclopiroxolamin-Einbettungen wurde im wasserfreien Milieu mit Perchlorsäure potentiometrisch bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, daß unter Zusatz von Ethanolamin zur Sprühlösung und Einhaltung der Sprühtrocknungsparameter gut reproduzierbare korrekte Ethanolamingehalte erzielt werden. In Tab. 9 werden die Ethanolaminsollgehalte mit den gefundenen Werten von Sammelchargen aus je 4 Einzelchargen dargestellt.

Sollgehalt in %		gefundener Ethanolamingehalt in %
Ciclopiroxolamin	Ethanolamin	
100	22,2 - 23,2	23,2
50	11,1 - 11,6	11,1
40	8,9 - 9,3	9,0
25	5,6 - 5,8	5,6
10	2,2 - 2,3	2,3

Tab. 9 Ethanolamingehalt von sprühgetrocknetem und ein-
gebettetem Ciclopiroxolamin nach Ethanolaminzusatz
zur Sprühlösung

1.3 Diskussion der Ergebnisse

Die Einwirkung großer Mengen warmen Trocknungsgases während des Sprühprozesses kann zu chemischen Veränderungen wie beispielsweise der Oxidation von Arznei- und Hilfsstoffen führen (86). In der Literatur sind für Ciclopiroxolamin noch keine Sprühtrocknungsinstabilitäten beschrieben worden. Für Ciclopiroxolaminlösungen sind aber neben der Komplexbildung mit Eisenionen die lichtinduzierte Reduktion der Hydroxamsäuregruppe zum Amid als Instabilitäten bekannt (32,33,96).

Als weitere Reaktionen sind die Hydrolyse des Ethanolaminsalzes zu freier Säure und die Hydrolyse der Amidbindung unter Ringspaltung denkbar (115).

Titrimetrische sowie spektroskopische Methoden ergaben, daß bei der Sprühtrocknung und Einbettung von Ciclopiroxolamin keine Veränderung am Arzneistoffsäurebestandteil auftreten. Die Hälfte des Ethanolaminanteiles ist jedoch unter den angewandten Bedingungen flüchtig.

Belastungstests mit unversprühtem Ciclopiroxolamin zeigten, daß weder Wärme, Luft oder Lösungsmittel alleine, sondern das Zusammenwirken aller Sprühtrocknungsfaktoren zum ausgeprägten Ethanolaminverlust führen.

Die Belastung mit warmem Kohlendioxid-freiem Stickstoff ergab im Vergleich mit der Luftbelastung keine Veränderung des Ethanolaminverlustes. Die in der Literatur beschriebene Salz-bildung von Ethanolamin mit Kohlendioxid aus der Trocknungs-luft (97-99) ist somit als Ursache für den Ethanolaminverlust auszuschließen.

Ethanolamin hat bei einem vergleichsweise niederen Dampfdruck von 0,7 mbar bei 20°C eine mit Ethanol vergleichbare geringe Verdampfungsenthalpie von 963 kJ/kg. Da chemische Umsetzungen nicht anzunehmen sind, kann davon ausgegangen werden, daß der Ethanolaminverlust bei Sprühvorgängen ausschließlich auf Verdunstungs- und Trocknungserscheinungen beruht. Die Ausbildung der Verbindung mit nur dem halben Ethanolaminanteil ist thermodynamisch begünstigt, da sowohl die freie Säure als auch das Ciclopiroxolaminsalz einen kleineren Schmelzpunkt aufweisen (102).

Die teilweise Verdunstung des Amins kann durch Versprühen in Ethanolamin-haltiger Atmosphäre kompensiert werden. Diese Trocknungsatmosphäre wird unter den Versuchsbedingungen mit 3-10% Ethanolaminzusatz zur Sprühlösung erreicht. Der Ethanolaminendgehalt der Einbettung ist dabei auch abhängig von der Trocknungstemperatur und -zeit sowie dem Sprühlösungs-durchsatz. TAKENAKA et al. fanden für den sprühgetrockneten Ethylendiamin-Komplex von Theophyllin bei Zusatz von Ethylendiamin zur Sprühlösung eine vergleichbare Abhängigkeit zwischen Sprühtrockenparametern und Produktzusammensetzung (100). Während im Falle des Ethylendiamin-Komplexes von Theophyllin die sprühtechnische Herstellung unter Zusatz der flüchtigen Komponente Ethylendiamin gelang, konnte durch Versprühen von Sulfisomidin aus ammoniakalischer Lösung nicht das Ammonium-salz des Sulfonamides erhalten werden (101). Dieser Sachverhalt kann mit der unterschiedlichen Flüchtigkeit der verwendeten Basen erklärt werden. Ammoniak liegt bereits bei Raumtemperatur gasförmig vor und ist damit deutlich flüchtiger als Ethylendiamin oder Ethanolamin mit den Verdampfungsenthalpien von 700 bzw. 963 kJ/kg. Die Ausbildung der Salzform von Ciclopiroxolamin wird auch durch die starke Acidität von Hydroxamsäuren mit pK_a -Werten von etwa 9 (103) sowie der starken Basi-

zität von Ethanolamin mit dem pK_a -Wert von 9,6 (104) begünstigt.

Dennoch auftretende Entmischungen konnten durch Einhaltung schonender Trocknungsparameter und durch die Schaffung einer Ethanolamin-haltigen Trocknungsatmosphäre voll ausgeglichen werden.

2. Befunde zur Lagerstabilität der Sprüheinbettungen

Die Pulverform ist für die meisten Arznei- und Hilfsstoffe die chemisch stabilste Aufbewahrungsform. Als mikronisierte Pulver mit sehr großen Oberflächen können aber Sprühprodukte anfälliger gegen Luft- und Wärmebelastung sein, als größere Haufwerke (113).

Einbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin in Ethylcellulose mit und ohne Aerosilzusatz wurden bei 4°C, 20°C und 40°C / 80% rel. Feuchte eingelagert. Die chemische Stabilität wurde durch Titration der Säure und des Ethanolamins sowie UV- und IR-spektroskopisch bestimmt.

Titrimetrische Bestimmung

Einbettungen, welche 9 Monate bei 4°C und bei 20°C gelagert wurden, zeigten bei der Gehaltsbestimmung sowohl der Säure als auch des Ethanolamins keine Veränderung gegenüber dem Eingangswert. Nach 4 Monaten Lagerung bei 40°C / 80% rel. Feuchte war der Säuregehalt ebenfalls unverändert. Unter diesen Bedingungen ist aber sowohl bei unverarbeitetem als auch bei sprüheingebettetem Ciclopiroxolamin bereits nach wenigen Tagen der Verlust an Ethanolamin feststellbar. Aus Abb. 41 geht hervor, daß dabei maximal 50% Ethanolamin flüchtig sind. Die Einstellung des Endzustandes erfolgt bei unverarbeitetem Ciclopiroxolamin etwa so schnell wie bei der 25%-igen Einbettung mit 10% Aerosilzusatz. Der Ethanolamingehalt der Einbettung ohne Aerosil nimmt ebenfalls rasch ab; die Einstellung des Endzustandes dauert aber 4 mal so lange.

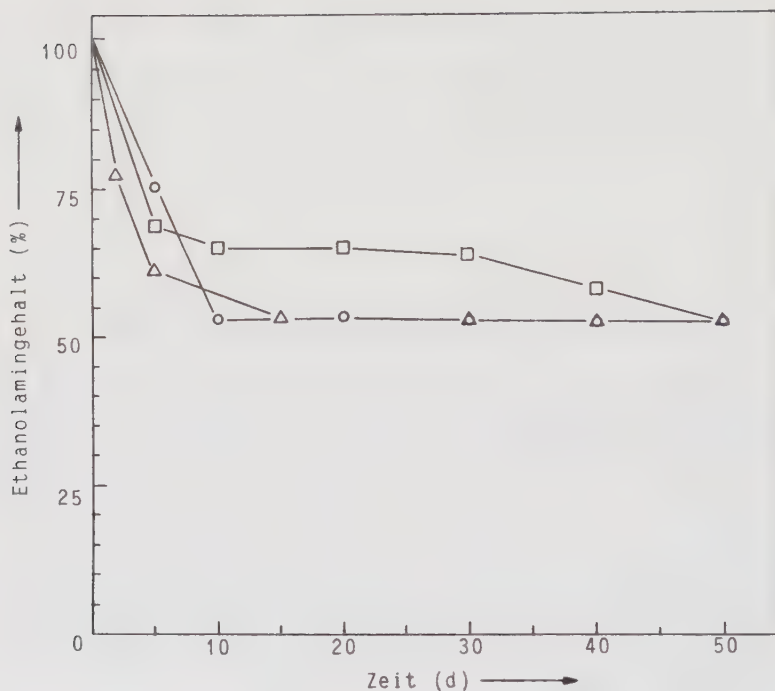


Abb. 41 Ethanolamingehalt von Ciclopiroxolamin und seinen Einbettungen in Ethylcellulose nach Lagerung bei 40°C und 80% relativer Feuchte

- o- unverarbeitete Substanz
- 25%-ige Sprüheinbettung
- △- 25%-ige Sprüheinbettung mit 10% Aerosil

UV-Spektroskopie

Die UV-Spektren von frisch hergestellten und von 9 Monaten bei 20°C gelagerten 25%-igen Einbettungen wurden miteinander verglichen. Sowohl die Lage der Absorptionsmaxima als auch die Absorption in den Maxima ist unverändert (Tab. 10).

	Maximum I		Maximum II	
	max	Extinkt.	max	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
frisch	214	2,217	297	192
9 Mon. 20°C	214	2,220	297	196

Tab. 10 UV-spektroskopische Daten von frisch hergestellter und gelagerter 25%-iger Einbettung in 2,5 mg%-iger methanolischer Lösung

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren von 25%-igen Einbettungen, welche sofort nach der Herstellung, nach 9 Monaten Lagerung bei 20°C sowie nach 4 Monaten Lagerung bei 40°C / 80% rF angefertigt wurden, werden in Abb. 42 verglichen.

Das Spektrum nach Lagerung bei 20°C (B) stimmt mit dem Eingangsspektrum (A) überein.

Das Spektrum der bei 40°C gelagerten Probe (C) zeigt im für Ethanolamin charakteristischen Spektralbereich von 3200 - 3350 cm^{-1} eine gegenüber dem Eingangsspektrum verminderte Absorption.

Die vorliegende Untersuchung ergibt, daß während 9 monatiger Lagerung von Sprüheinbettungen mit 25% Ciclopiroxolaminanteil bei 20°C keine Hinweise auf chemische Instabilität vorliegen. Während der Säureanteil des Ciclopiroxolamins in Einbettungen selbst nach 4 Monaten Lagerung bei 40°C / 80% rF chemisch unverändert ist, tritt unter diesen Bedingungen rasch ein beachtlicher Ethanolaminverlust durch Verdunstung auf.

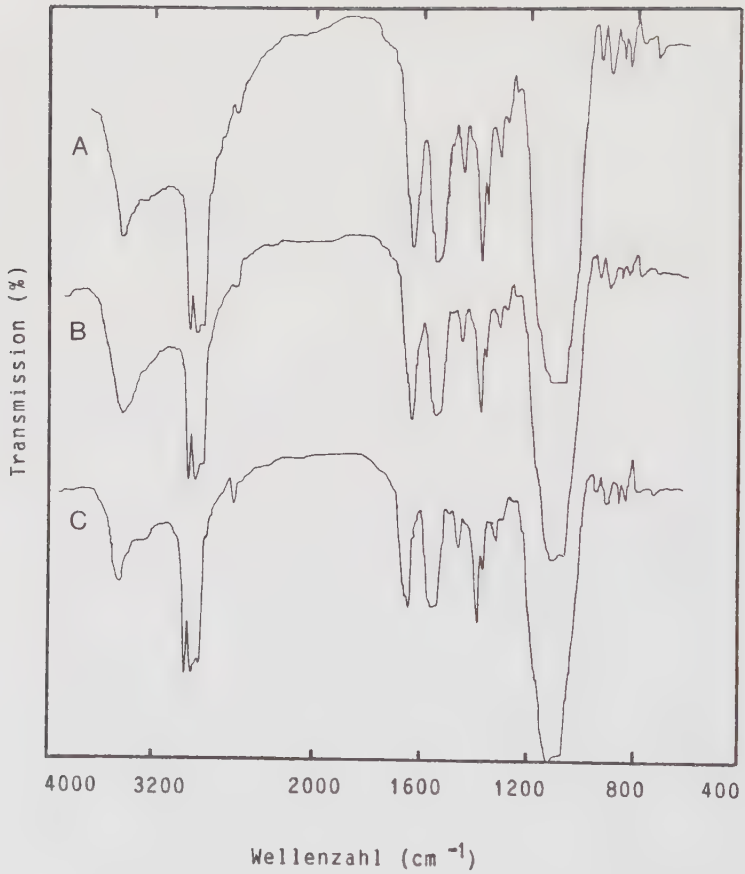


Abb. 42 Einfluß der Lagerbedingungen auf das Infrarotspektrum von 25%-igen Sprüheinbettungen

- A Frisch hergestellte Einbettung
- B 9 Monate 20°C
- C 4 Monate 40°C / 80% rF

2.1 Untersuchung der Freisetzungsstabilität

Die Freisetzung von Arzneistoffen aus ihren Sprüheinbettungen kann sich trotz chemischer Beständigkeit von Arznei- und Hilfsstoffen im Verlauf der Lagerung ändern (105).

Aus Abb. 43 geht die völlige Übereinstimmung des kumulativen Freisetzungsverlaufes von Ciclopiroxolamin aus seiner 25%-igen Einbettung vor und nach 9 monatiger Lagerung bei 20°C hervor.

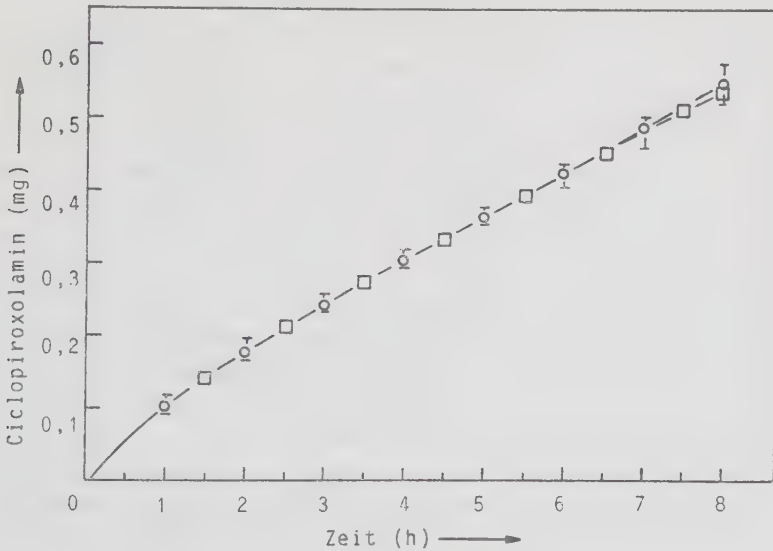


Abb. 43 Einfluß der Lagerung auf die Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus 25%-igen Einbettungen im Gelatinemembranmodell

- Frisch hergestellte Einbettung
- 9 Monate 20°C

2.2 Stabilität der Kristallinität

Bei der Sprühtrocknung kann eine Amorphisierung oder die Ausbildung polymorpher Formen von Arznei- und Hilfsstoffen erfolgen. Bei amorphen Sprühprodukten ist aufgrund ihres hohen energetischen Zustandes eine Rekristallisation während der Lagerung nicht auszuschließen (114).

Um den Kristallinitätsgrad der Sprüheinbettungen vor und nach Lagerung bei 20°C zu erfassen, wurden Röntgenbeugungsdiagramme nach der Zählrohrmethode angefertigt (Abb. 44).

Frisch hergestellte Einbettungen mit 10 und 25% Ciclopiroxolamingehalt zeigen keinerlei Röntgenbeugung und liegen somit röntgenamorph vor (Diagramm D). Frisch hergestellte 40%-ige Einbettungen (Diagramm I) weisen deutliche Röntgenbeugungen auf und liegen somit zumindest teilweise kristallin vor. Diese Röntgenbeugungslinien verstärken sich nach 8 monatiger Lagerung bei 20°C (Diagramm H).

Nach 4 Monaten Lagerung bei 20°C sind bei 25%-igen Einbettungen bereits Röntgenbeugungslinien und somit Rekristallisationserscheinungen feststellbar (Diagramm C), welche sich nach 9 Monaten noch verstärken (Diagramm B). Einbettungen mit 10% Arzneistoffgehalt lassen nach 5 monatiger Lagerung bei 20°C keine Rekristallisation erkennen (Diagramm F).

Die rekristallisierende Substanz zeigt nicht dasselbe Röntgenbeugungsmuster wie die physikalische Mischung von sprühgetrockneter Ethylcellulose mit unverarbeitetem Ciclopiroxolamin (Diagramme A,E,G).

Da von der chemischen Stabilität über die Lagerzeit bei 20°C ausgegangen werden kann (siehe 1.2 und 2.), muß bei dem auskristallisierenden Stoff mit einer polymorphen Form des Arzneistoffes gerechnet werden.

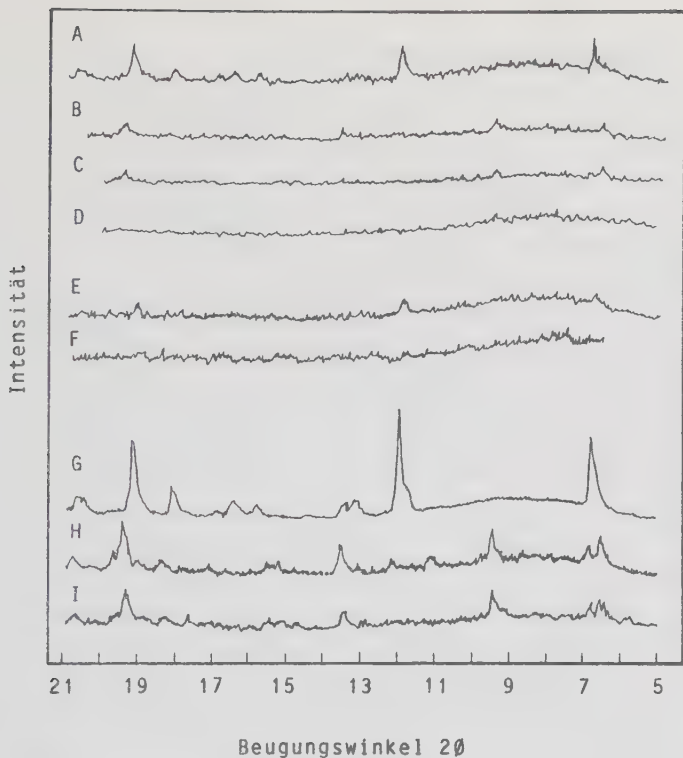


Abb. 44 Röntgendiffraktogramme von Ciclopiroxolamin-Sprüh-einbettungen und physikalische Mischungen mit sprühgetrockneter Ethylcellulose

- A physikalische Mischung 25%
- B 25%-ige Einbettung nach 9 Monaten bei 20°C
- C 25%-ige Einbettung nach 4 Monaten bei 20°C
- D 25%-ige Einbettung frisch hergestellt
- E physikalische Mischung 10%
- F 10%-ige Einbettung nach 5 Monaten bei 20°C
- G physikalische Mischung 40%
- H 40%-ige Einbettung nach 8 Monaten bei 20°C
- I 40%-ige Einbettung frisch hergestellt 20°C

2.3 Diskussion der Ergebnisse

In der Literatur werden zahlreiche Sprüheinbettungs- und Mikroverkapselungsverfahren zur Erhöhung der Lagerstabilität von Arzneistoffen beschrieben (95,106). Trotzdem muß auch mit einer Verminderung der Lagerstabilität gerechnet werden. Ursache für die chemische Stabilitätsminderung kann neben der häufig beachtlichen Oberflächenvergrößerung des Gutes und der damit vergrößerten Kontaktfläche zum umgebenden Medium, aber auch die Einlagerung von Trocknungsgas in die Produkte sein. Die aus diesem Grund durchgeführten Lagerversuche bei 20°C und 40°C / 80% rF mit 25%-igen Ciclopiroxolaminsprüheinbettungen ergaben, daß in der Meßzeit keine chemischen Veränderungen des Säurebestandteils von Ciclopiroxolamin auftraten.

Die Aufbewahrung bei 40°C / 80% rF führt jedoch bei unverarbeitetem und eingebettetem Ciclopiroxolamin sehr schnell zu einem Ethanolaminverlust von bis zu 50%. Der Zusatz von Aerosil zur Einbettung führt statt zu einer aufgrund des sauren Charakters vermuteten stärkeren Bindung des Amins, zu einer noch schnelleren Verflüchtigung. Der Grund hierfür kann im mengenmäßigen Ersatz der Ethylcellulose durch Aerosil und in der Vergrößerung der spezifischen Oberfläche des Sprühprodukts durch Aerosilzusatz gesehen werden.

Neben der chemischen Stabilität ist auch die Stabilität der Kristallinität für die Produkteigenschaften von Bedeutung (107). In der Literatur werden Sprühprodukte häufig als amorphe Pulver charakterisiert (108). Neben der Amorphisierung werden aber auch Umwandlungen von einer Kristallform in die andere durch Sprühtrocknung beschrieben (109). Die Ausbildung der jeweiligen Kristallstruktur ist häufig abhängig von den Sprühtrockenparametern und von der Art und Menge an Einbettungshilfsstoffen (110,111).

Die Sprüheinbettung von Ciclopiroxolamin in Ethylcellulose liefert bei einem Arzneistoffgehalt von 10 und 25% ein röntgenamorphes Pulver. Bei einem Gehalt von 40% ist bereits beim frisch hergestellten Produkt eine ausgeprägte Kristallinität feststellbar. Da hierbei andere Röntgenbeugungswinkel als bei der physikalischen Mischung von Ciclopiroxolamin mit sprüh-

getrockneter Ethylcellulose auftreten, kann auf die Ausbildung eines polymorphen Systems geschlossen werden.

Einbettungen mit 10% Arzneistoffgehalt sind auch nach 5 Monaten Lagerung röntgenamorph, während bei der 25%-igen Einbettung bereits Rekristallisation einsetzt. Diese Abhängigkeit der Kristallisationsneigung von der Menge an Einbettungshilfsstoff wird von JUNGINGER für die Einbettung von Acetylsalicylsäure in Polyvinylpyrrolidon beschrieben (112). Auch der Einsatz von Tensiden kann die Kristallisationsneigung einschränken (59). Im Falle der Ciclopiroxolamin-Einbettungen scheint die Erhöhung des Hilfsstoffanteiles auf mindestens 90% die Rekristallisationsneigung ausreichend zu unterbinden, so daß neben der chemischen auch die physikalische Stabilität gewährleistet ist.

Häufig sind mit der Änderung des Kristallgefüges von Stoffen auch die Lösungseigenschaften verändert (115).

Die Freisetzungsgeschwindigkeit von Ciclopiroxolamin aus den gelagerten, teilweise rekristallisierten 25%-igen Sprüheinbettungen war aber gegenüber der ungelagerten Substanz unverändert. Die teilweise Rekristallisation hat somit zumindest in diesem Stadium der Umwandlung keinen Einfluß auf die in vitro-Verfügbarkeit des Ciclopiroxolamins aus seiner Einbettung.

V. Entwicklung von Puderrezepturen mit Ciclopiroxolamin

1. Auswahlkriterien für Pudergrund- und Hilfsstoffe

Die Auswahl von Pudergrund- und Hilfsstoffen orientiert sich neben rein technologischen Gesichtspunkten, wie Fließbarkeit und Streufähigkeit auch an therapeutischen und kosmetischen Eigenschaften.

In Tab. 11 sind die Eigenschaften von gebräuchlichen Grund- und Hilfsstoffen von kosmetischen und pharmazeutischen Pudern zusammengefaßt (116-121).

	Saug- kraft	Adsorptions- kraft	Riesel- fähigk.	Deck- kraft	Haft- fähigk.
Talkum	O	+	fördert	O	+
Kaolin, Ton	+	O		+	+
Calciumcarbonat	+			+	O
Magnesiumcarbonat	+	-	-	O	+
Aerosil	+	+	fördert		+
Kieselgur	+	+	-		-
Aluminiumoxid				+	+
Magnesiumoxid	+		-		+
Titandioxid	O			+	+
Zinkoxid	+	-	O	+	-
Stärke	+	O		+	+
unlösliche Stärke	+				
mikrokr. Cellulose	+	+	+		
Lactose			O		-
Metallseifen	-			+	+
Seidenpulver	+			-	+

Tab. 11 Pharmazeutisch und kosmetisch gebräuchliche Pudergrundlagen und ihre Eigenschaften

- = schlecht, O = mäßig, + = gut

Da ein Pudergrundstoff in der Regel nicht alle Erfordernisse optimal erfüllen kann, werden zumeist mehrere Grundstoffe, welche sich in ihren Eigenschaften ergänzen, gemischt. Bei der Verwendung in antimykotischen Pudern beschränkt sich die Vielfalt der Grundlagen auf diejenigen, welche gutes Aufsaugevermögen für Hautsekret besitzen und gleichzeitig mit der Wirksubstanz kompatibel sind.

Als Stoffe mit guter Saugkraft sind Tone, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Kieselgur, Zinkoxid, mikrokristalline Cellulose und veretherte Stärken bei der Auswahl zu berücksichtigen. Native Stärken sind trotz guter Saugkraft nicht für Fußpudergrundlagen geeignet, da in Verbindung mit Hautsekret Gärungserscheinungen auftreten können (119). Trotz nur wenig ausgeprägter Saugwirkung sollten auch Talkum und Titandioxid als bewährte, gut veträgliche Medikamententräger in Betracht gezogen werden.

1.1 Befunde zur Kompatibilität von Pudergrundstoffen mit Ciclopiroxolamin

Der Wirkstoff Ciclopiroxolamin kann von Metallkationen komplexiert werden und damit in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften verändert werden.

Da insbesondere die anorganischen Pudergrundlagen Eisen, Aluminium oder andere Metalle mehr oder weniger fest gebunden enthalten, erschien es notwendig, den Einfluß der Metalle auf Ciclopiroxolamin zu erfassen.

Die Spektralphotometrie kann Hinweise auf Komplex- oder Salzbindungen geben. Deshalb wurden auf pH 7 gepufferte Ciclopiroxolamin-Lösungen mit Lösungen der zu prüfenden Ionen versetzt und Spektren aufgenommen.

Die Spektren wurden nach Zugabe von Eisen- und Aluminium-Ionen stark verändert. Wie aus Abb. 45 hervorgeht, verringert sich die Extinktion in den beiden Maxima bei 227 nm und 304 nm. Sofort nach Zugabe der Lösung mit Eisenionen sind Flockungserscheinungen und eine intensive Gelbfärbung der Lösung zu beobachten. Der Gelbfärbung entsprechend ist eine zusätzliche Maxi-

mum bei etwa 420 nm im Spektrum zu erkennen. Bei Zugabe der Calcium-, Magnesium- und Titan-Ionenlösungen treten vorübergehende Trübungen auf. Veränderungen der UV-VIS-Spektren wurden nicht beobachtet.

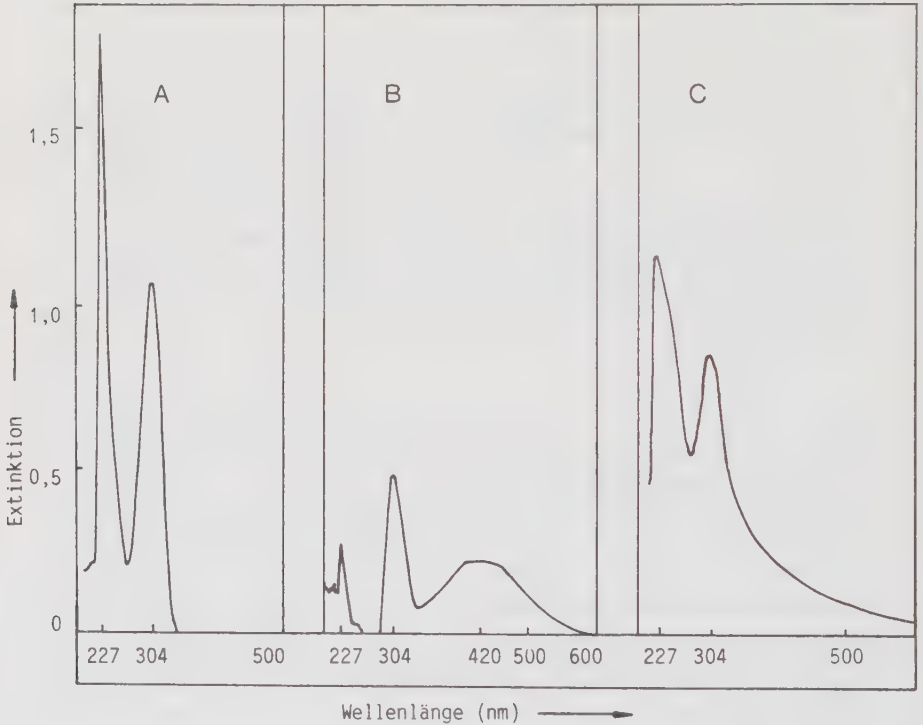


Abb. 45 Einfluß von Metallionen auf das UV-VIS-Spektrum von Ciclopiroxolamin in Phosphat-Pufferlösung pH 7,0
A ohne Metallionen; B mit Eisen; C mit Aluminium

1.2 Untersuchungen zum Einfluß der Pudergrundlage auf die Freisetzungsgeschwindigkeit von Ciclopiroxolamin

Arbeiten von FIEDLER und PREUSCH sowie von v. CZETSCH-LINDENWALD und SCHMIDT-LA BAUME zeigen, daß die Pudergrundlagen einen erheblichen Einfluß auf die Arzneistoffabgabe ausüben können (24,122).

Es sollte gezeigt werden, ob über die Verkapselung des Arzneistoffes hinausgehend, eine weitere Retardierung der Arzneistoffabgabe durch die Auswahl einer geeigneten Pudergrundlage möglich ist. Es wurden im Gelatinemembranmodell die Freiset-

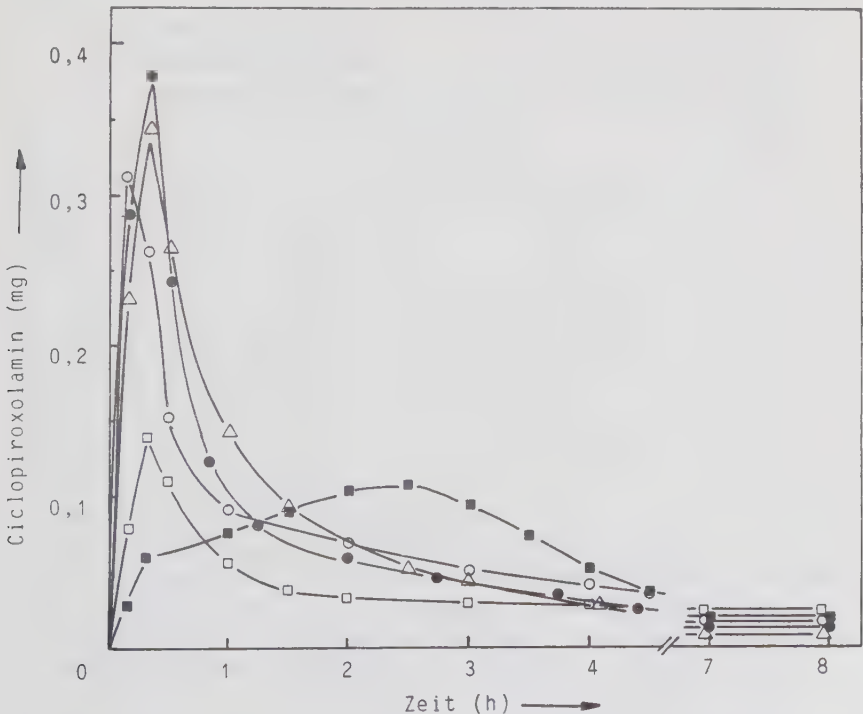


Abb. 46 Einfluß der Pudergrundlage auf die Freisetzung von Ciclopiroxolamin im Gelatinemembranmodell

- Talkum
- Titandioxid
- Veretherte Stärke
- Mikrokristalline Cellulose
- △- Grundlage eines Handelspräparates

zungsraten von Puderverreibungen mit ausgewählten Hilfsstoffen und 10% Ciclopiroxolamingehalt bestimmt.

Wie aus Abb. 46 hervorgeht, ergibt sich bei Titandioxid und Talkum als Pudergrundlage eine sehr ausgeprägte maximale Freisetzung nach etwa 10-20 Versuchsminuten.

Bei mikrokristalliner Cellulose ist ebenfalls nach 20 Minuten ein Maximum der Freisetzung erreicht. Die maximale Freisetzung beträgt aber nur etwa 1/3 der Freisetzung aus den anorganischen Grundlagen.

Die Freisetzung aus der Verreibung mit veretherter Stärke zeigt die gleichmäßigste Arzneistoffabgabe mit einem flachen Freisetzungs-Maximum nach etwa 2,5 Versuchsstunden.

Die Puder-Verreibungen nehmen während des 8-stündigen Freisetzungsversuches unterschiedliche Mengen des Lösemediums auf (Abb. 47).

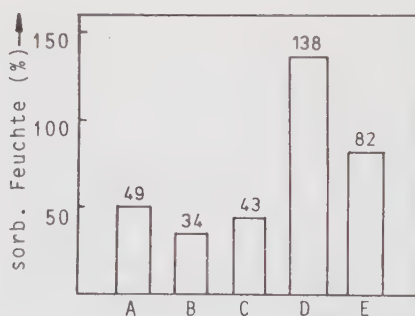


Abb. 47 Einfluß der Grundlage von 10%-igen Ciclopiroxolamin-Pudern auf die Absorption vom Lösemedium im 8-stündigen Freisetzungsversuch im Gelatinemembranmodell

- A Talkum
- B Titandioxid
- C Grundlage des Handelspräparates
- D Mikrokristalline Cellulose
- E Veretherter Stärke

Verreibungen mit Talkum, Titandioxid oder der Grundlage des Handelspräparates nehmen zwischen etwa 0,3 und 0,5 g Phosphat-Citrat-Pufferlösung je g Pulver auf. Verreibungen mit Avicel nehmen 1,4 g Lösemedium je g Pulver auf, was etwa 6/7 der maximalen Aufsaugekapazität entspricht.

Die Verreibungen mit veretherter Stärke saugen innerhalb 8 h je g Pulver 0,8 g Lösemedium auf. Dies entspricht nur etwa der halb-maximalen Aufsaugekapazität, die mit der Apparatur nach BAUMANN bestimmt wurde (83).

2. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen ergeben, daß bei der Auswahl der Grundlage für antimykotisch wirksame Puderzubereitungen mit Ciclopiroxolamin nicht nur chemische Wechselwirkungen, sondern auch der Einfluß der Grundlage auf die Freisetzung berücksichtigt werden sollten.

Als Ethanolaminsalz einer Hydroxamsäure ist Ciclopiroxolamin sowohl für Basen- als auch Säureeinfluß empfindlich. Deshalb sollten Stoffe mit neutraler Reaktion, basisch reagierenden Stoffen wie beispielsweise Calciumcarbonat oder Magnesiumcarbonat, vorgezogen werden (117).

Ein besonderes Augenmerk ist auf Hilfsstoffe zu richten, welche Eisen-, Aluminium- oder auch andere freie Metallionen entweder per se oder als Verunreinigung enthalten.

So sollten Stoffe wie Ton mit seinen austauschbaren Aluminiumionen, Aluminiumoxid oder Metallseifen nicht verwendet werden.

Bei der Verwendung von Talkum muß auf einen besonders niedrigen Anteil an Verunreinigungen, insbesondere mit löslichen Eisen- und Aluminium-Verbindungen, geachtet werden (123).

Aus der Gruppe der anorganischen Pudergrundstoffe können Titandioxid, Talkum und in geringen Mengen zur Fließverbesserung, kolloidale Kieselsäure Anwendung finden. Titandioxid und Talkum weisen aber, wie die eigenen Untersuchungen und Arbeiten von BAUMANN zeigen, ein vergleichsweise geringes Saugvermögen für hydrophile Flüssigkeiten auf (83).

Da ein gutes Aufsaugevermögen der Grundlage die Wirksamkeit eines antimykotischen Puders unterstützen kann, erscheint es sinnvoll, stärker Feuchtigkeits-aufnehmende organische Pudergrundlagen zu berücksichtigen (124,125).

Mikrokristalline Cellulose und veretherte Stärken wirken Feuchtigkeits-sorbierend und können im in vitro Modell Liberationsspitzen unterdrücken, welche bei Pudern mit Talkum- oder Titandioxid-Grundlage auftreten.

Die beim Ciclopiroxolamin-Puder erwünschte Unterdrückung der Freisetzungsspitzen durch die organischen Grundlagen kann durch zwei Mechanismen bedingt sein:

- Der Aufsaugevorgang ist nach dem 8-stündigen Freisetzungsversuch noch nicht beendet. Es herrscht also während der gesamten Versuchsdauer die Strömungsrichtung aus dem Akzeptor-Kompartiment in das Pulverbett vor.
Während Zubereitungen mit mikrokristalliner Cellulose fast die maximale Feuchte erreichen, weist der Puder mit veretherter Stärke nach 8 Stunden Versuchsdauer erst etwa halbmaximale Feuchtigkeit auf.
Dies kann zur weitaus gleichmäßigeren Arzneistoff-Abgabe aus der Zubereitung mit veretherter Stärke beitragen.
- Durch Sorption wird der gelöste Arzneistoffanteil an die Oberflächen der Pulvergrundstoffe gebunden und somit reversibel oder irreversibel der Absorption entzogen.

Trotz der sehr positiv zu bewertenden Feuchtigkeitsabsorption und Beeinflussung der Ciclopiroxolamin-Liberation durch mit Tetramethylolacetylendiharnstoff verethereten Stärken, sollte diese Grundlage erst nach weiterführenden Untersuchungen eingesetzt werden. Diese Grundstoffe scheiden im Verlauf der Lagerung sehr geringe Mengen Formaldehyd ab (126). Diese Formaldehydspuren können durchaus erwünscht sein, da sie eine mikrobiologisch stabilisierende Wirkung besitzen. Bei Ciclopiroxolamin-haltigen Zubereitungen ist aber eine Umsetzung des freien Formaldehyds mit der Ethanolaminkomponente nicht auszuschließen.

So sollte trotz etwas geringfügiger Retardierungswirkung der mikrokristallinen Cellulose als Grundlage für Ciclopiroxol-

amin-Puder der Vorzug gegeben werden.

Verreibungen von unverarbeitetem Ciclopiroxolamin mit mikrokristalliner Cellulose haben nur wenig befriedigende Fließ- und Streueigenschaften.

Die Fließeigenschaften verbessern sich bei Verwendung der Sprüheinbettungen mit 10 oder 25% Arzneistoffanteil. Die Beimengung von etwa 1 - 2% Aerosil führt zu ausreichenden Fließeigenschaften.

Sehr gute Fließ- und Streueigenschaften haben Puderzubereitungen mit 1% Ciclopiroxolamingehalt, die aus Talkum und 10%-igen Sprüheinbettungen bestehen.

Somit erscheinen die folgenden Rezepturen mit 1% Ciclopiroxolamin-Anteil am Puder geeignet:

I		II	
Sprüheinbettung 10%	10,0	Sprüheinbettung 10%	10,0
Talkum	90,0	Mikrokr. Cellulose	89,0
	100,0	Aerosil	1,0
			100,0

Rezeptur I zeichnet sich durch sehr gute Fließeigenschaften aus. In Rezeptur II ist die im Rahmen der Arbeit erprobte, maximale Retardierung verwirklicht:

Die Sprüheinbettung mit bester Retardierung wird mit einer gut retardierenden Pudergrundlage kombiniert.

C. Experimenteller Teil

I. Bestimmung der Freisetzung aus Sprüheinbettungen und Pudern

1. Rührermodell

Geräte und Materialien

Dissolutiontester DT 45742; Fa. Erweka Apparatebau, Heusenstamm
Doppelblattrührer aus Glas, Länge 30 cm. Rührblatt unten:
2 cm x 6 cm x 0,3 cm, Rührblatt in gekreuzter Anordnung 2,5 cm
darüber: 1 cm x 6 cm x 0,3 cm; Sonderanfertigung
Spektralphotometer UV 190; Fa. Shimadzu, Düsseldorf
Küvetten, 100-QS, 10 mm; Fa. Hellma, Müllheim/Baden
Pasteurpipetten, gekürzt auf 3 cm Länge; Fa. Wagner und Munz,
München

Glaswolle, extra fein; Fa. Wagner und Munz, München
Rillengläser, III ax-Braunglas, 55 x 29 mm, Nr. 905 372 mit
Eindrückstopfen; Münnerstadter Glasfabrik, Münnerstadt
Citronensäure-1-hydrat z. Analyse; Fa. Merck, Darmstadt
Di-Natriumhydrogen-phosphat-2-hydrat z. Analyse; Fa. Merck,
Darmstadt

Pufferlösung pH 7,0

Citronensäure-1-hydrat	3,69 g
Di-Natriumhydrogen-phosphat-2-hydrat	29,33 g
demineralisiertes Wasser	ad 1000,0 ml

Durchführung der Bestimmungen

Eine etwa 20 mg Ciclopiroxolamin entsprechende Menge Sprüheinbettung wird bei laufendem Rührer (200 U/min) in das Lösegefäß mit 500 ml auf 32°C vortemperierter Pufferlösung pH 7,0 eingestreut.

Nach 0,5 min wird die Rührgeschwindigkeit auf 100 U/min reduziert. Nach $t = 0,5, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120$ und 180 min werden über die Glaswolle-Filterkerzen mittels Entnahmeapparat 5,0 ml Proben aus dem Lösegefäß gesaugt (Abb. 48).

Der Ciclopiroxolamin-Gehalt wird anschließend in der unverdünnten Lösung photometrisch bei 304 nm bestimmt.

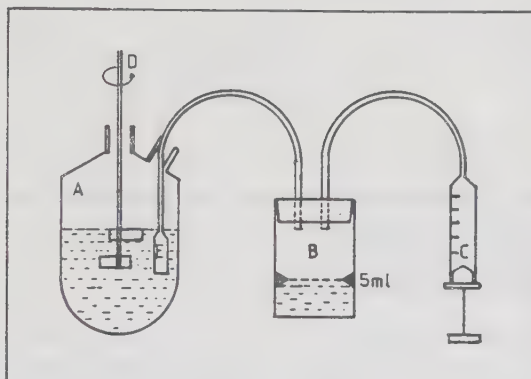


Abb. 48 Probenentnahme-Vorrichtung für das Rührer-Lösemodell
A = Lösebehälter, B = Probengefäß, C = Injektions-
spritze, D = Rührer, E = Glaswolle-Filterkerze

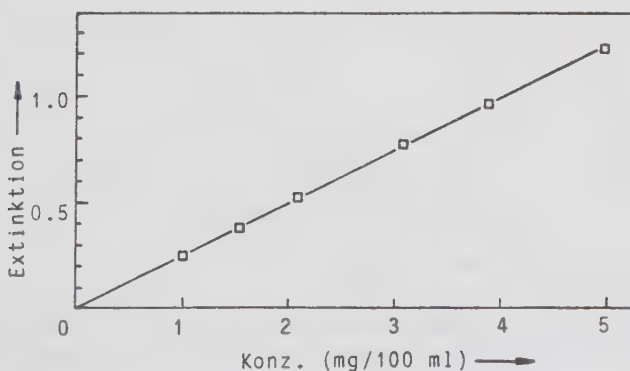


Abb. 49 Eichgerade zur photometrischen Bestimmung von Ciclopiroxolamin in wäßriger Pufferlösung pH 7,0

Die in Abb. 49 dargestellte Eichgerade dient der Berechnung des Arzneistoffgehalts aus den Extinktionen.

Der Prozentsatz an freigesetztem Arzneistoff wird ermittelt

aus der gemessenen Extinktion zur Zeit t und dem 100%-Wert, der bei nicht mehr ansteigenden Extinktionswerten festgesetzt wird. Die entnommenen Arzneistoffmengen werden bei der Berechnung berücksichtigt.

Der Mittelwert von drei Einzelbestimmungen wird als prozentuale Freisetzung zur Zeit t angegeben.

2. Herstellung und Prüfung der Membran des Gelatinemembran-Freisetzungsmodells

2.1 Geräte und Materialien

Ultraschallbad Sonorex RK 510; Fa. Bandelin, Berlin
Schüttelwasserbad Typ 3047; Fa. Köttermann, Hänigsen
Filmziehrahmen Nr. 411/150, 18 cm breit; Fa. Erichsen, Hemer-Sundwig

Petrischale Anumbra, 20 cm; Fa. Wagner und Munz, München
Meßuhr, 0,01 mm Teilung; Fa. Mauser Meßmittel, Oberndorf
Gelatine gepulvert, Nr. 4078 ChB. 334 K2034278; Fa. Merck, Darmstadt

Formaldehydlösung 35% reinst Nr. 4001; Fa. Merck, Darmstadt

2.2 Herstellung der Membranen

Es werden je Herstellungsgang 12 Membranen hergestellt.

Ansatz:	Gelatine	15,0
	dest. Wasser	30,0

Die Gelatine wird im Ultraschallbad in eine 100 ml Steilbrustflasche mit dem auf 5°C abgekühlten Wasser eingestreut und 5 min vorgequollen.

Danach wird die Gelatine im Wasserbad bei 90°C unter Umschütteln während der ersten 15 min gelöst. Die Steilbrustflasche wird dabei wasserdicht mit einem durchbohrten Gummistopfen, in dem ein 4 cm langes, mit einer Gummitülle bedecktes Glasrohr steckt, verschlossen.

Die folgenden Arbeitgänge werden in einem auf 20°C klimati-

sierten Raum durchgeführt:

Nach 45 min Hitzebehandlung wird die Lösung auf eine Glasplatte ausgegossen und mit einem Filmziehrahmen zu einem gleichmäßigen Film ausgezogen. Nach 40 min Abkühlzeit werden mit einem PVC-Ausstecher runde Scheiben mit einem Durchmesser von 3,2 cm ausgestochen und mit einer Pinzette in eine Petrischale von 20 cm Durchmesser gelegt.

Die Membranen werden 15 min lang mit 50 ml Formaldehydlösung gehärtet, dann 5 mal mit je 400 ml demineralisiertem Wasser gespült und über Nacht bei Raumtemperatur in 400 ml Wasser belassen. Die so hergestellten Membranen sind bei Kühlschrank-Lagerung in destilliertem Wasser 2 Wochen ohne Veränderung lagerbar.

2.3 Bestimmung der Membrandicke und des Membrangewichtes

Nach jedem Freisetzungsversuch werden die Membranen ausgewaschen und sofort die Feuchtdicke mit einem dafür entwickelten Gerät bestimmt (Abb. 50).

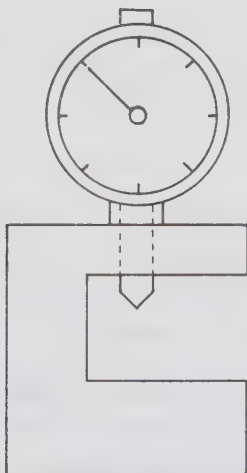


Abb. 50 Gerät zu Bestimmung der Feuchtdicke von Membranen

Die Membranen werden dazu zwischen zwei Objektträgern unter den Meßfühler gegeben. Die mittlere Feuchtdicke der Standardmembran, ermittelt durch Messung von 40 Membranen, ist $495\text{ }\mu\text{m}$ mit einer relativen Standardabweichung von 2,1%.

Zur Bestimmung des Membrantrockengewichtes werden die Membranen nach 24 h Trocknung über Blaugel gewogen.

Das mittlere Membrantrockengewicht aus 40 Messungen beträgt 65 mg mit einer relativen Standardabweichung von 4,3%.

2.4 Bestimmung der Feuchtigkeitsabgabe durch die Freisetzungsmembran und durch menschliche Haut

Auf die Freisetzungsmembran werden in der vollständig montierten Freisetzungszelle 100 mg mikrokristalline Cellulose aufgebracht. Nach Zeiten zwischen 0,5 h und 8 h wird das befeuchtete Pulver mit einem Spatel in bis zum konstanten Gewicht getrocknete und tarierte Rillengläser überführt, gewogen, 24 h bei 110°C getrocknet und abermals gewogen.

Aus der Differenz kann die Feuchtigkeitsaufnahme berechnet werden.

Genauso wird mit den Proben verfahren, die in gekürzten Untersuchungsfingerlingen an den zweiten Zehen der Probanden belastet wurden.

3. Freisetzungsapparatur und Versuchsdurchführung

3.1 Geräte und Materialien

Zweistrahl-Spektralphotometer 100-60; Hitachi; Colora Meßtechnik, Lorch/Württ.

Durchfluß-Küvette QS, 10 mm; Fa. Hellma, Müllheim/Baden
Omniscribe-Zweikanalschreiber Type B 5217-3; Fa. Kontron, Eching bei München

Thermostat Thermomix 1420; Fa. B. Braun Melsungen, Melsungen
Rührmotor RZR 1, Type 741.00; Fa. Heidolph, Kelheim
Drehzahlmesser IKA-TRON DZM 1; Fa. Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen i. Br.

Schlauchpumpe 131900 STA Vielfach; Fa. Desaga, Heidelberg
Polycarbonat-Filtrationsgerät SM 16511; Fa. Sartorius,
Göttingen
Membranfilter SM 11305, Porengr. 0,6 µm; Fa. Sartorius,
Göttingen
Kristallisierschale, 40 ml Nr. 2131332; Fa. Schott Glaswerke,
Mainz
Teflonschlauch 1 x 2 mm; Fa. Kremer und Kreiler, München
Viton Masterflex Spezialpumpenschlauch, 1,6 x 5,0 mm, Nr. 41522;
Labomatic GmbH, Sinsheim
Gummidichtringe, 40 x 5 x 1 mm, Nr. 50/40; Fa. Graupner, Kirch-
heim-Teck
PTFE-Dichtband 0,1 mm, 10 mm breit; Rudolf Brand GmbH und Co.,
Wertheim/M.

3.2 Beschreibung des Modells

Das Modell besteht aus zwei Freisetzungszellen, einem Durchfluß-Temperiermantel mit Durchflußthermostaten und einer Magnet-Doppelrührereinheit. Mit einer Schlauchpumpe wird permanent das Lösemedium durch die Küvetten im Zweistrahphotometer gepumpt. Jeweils eine der beiden Küvetten befindet sich solange im Strahlengang, bis sie von Hand gegen die andere ausgetauscht wird.

Das gläserne Unterteil der Freisetzungszellen wird mit Teflondichtband fest mit einem Oberteil aus Teflon und Hart-PVC verbunden.

Wie aus Abb. 51 hervorgeht, sind im äußeren Teflon-Ring des Zelloberteils Bohrungen zur Aufnahme der Schläuche für die Produktförderung und Stifte zur Fixierung der Deckplatte angebracht. Der innere Ring preßt die Ränder der eingelegten Membran dicht an die Unterkante des Außenringes.

Die abdichtende Wirkung zwischen Donor- und Akzeptorkompartiment wird durch eine Hinterschneidung der Ringe gefördert.

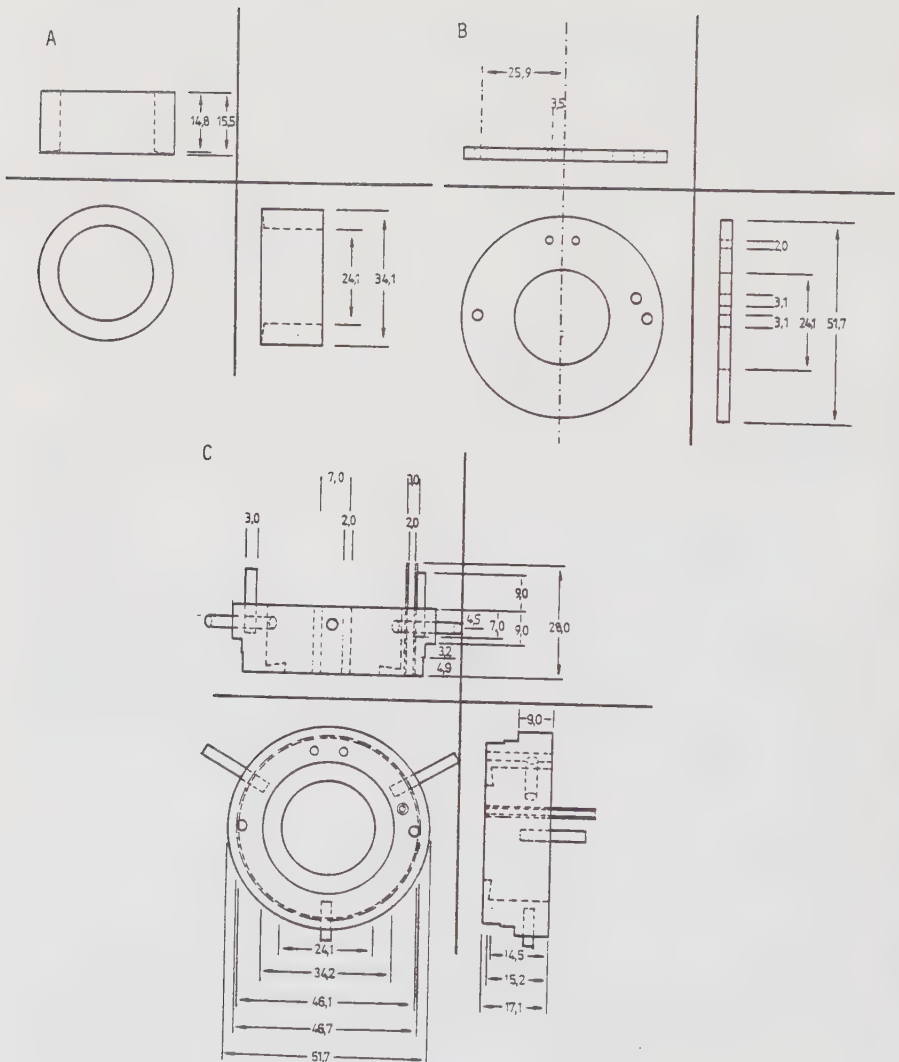


Abb. 51 Konstruktionszeichnung der Puder-Freisetzungszelle
A = Innenring, B = Deckplatte, C = Außenring

Die Zellen sind über Gummidichtringe in den Durchflußtemperiermantel eingepaßt.

Unter dem Temperiermantel sind kugelgelagerte Rührmagneten angebracht, welche über Kettenantriebe von einem Laborrührmotor angetrieben werden (Abb. 52).

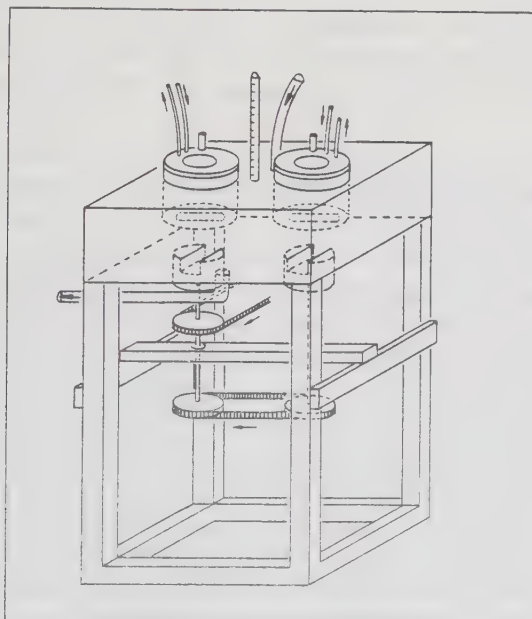


Abb. 52 Doppel-Freisetzungsapparatur für Puder

3.3 Durchführung der Freisetzungsversuche

Versuchsbedingungen

Probenmenge	100 mg
Puffer (siehe C.I.1.)	pH 7,0
Versuchstemperatur	32°C
Rührgeschwindigkeit	100 U/min
Pumpgeschwindigkeit	2,7 ml/min
Meßwellenlänge	304 nm
Küvettenwechselfrequenz (Handbetrieb)	2 h ⁻¹
(Computersteuerung)	6 h ⁻¹

Montage der Zellen

Die Membranen werden 15 min in Puffer pH 7,0 bei 32°C vorgequollen und auf die Montagehilfe mit aufgelegter Deckplatte und innerem Zellenring gelegt. Mit dem Stanzring wird die Membran auf die richtige Größe gebracht und mit dem äußeren Zellenring fixiert. Drei Gummiringe werden über die Deckplatte gespannt um die Bestandteile des Zelloberteils zu befestigen. Das Luftrohr der Zelle ist mit einem PVC-Stäbchen verschlossen.

In das Glasunterteil, dessen Oberkante mit Teflonband versehen ist, wird der Magnetrührkern eingelegt und 30 ml der auf 32°C vorgewärmten und 15 min unter Ultraschall und Vakuum entgasten Pufferlösung eingegossen.

Das Zelloberteil wird auf das Unterteil gesetzt und die Gummidichtung an der Oberkante des Glasunterteils angebracht.

Die vollständige Befüllung mit Puffer erfolgt bei leicht schräg gestellter Zelle mit Hilfe der Schlauchpumpe. Der Saugschlauch wird dabei in ein Puffer-Vorratsgefäß eingehängt, während der Rückführungsschlauch bereits durch die Bohrung im Zelloberteil in das Akzeptorkompartiment ragt.

Nach vollständiger, Luftblasen-freier Füllung wird der Saugschlauch in die vorgesehene Bohrung des Zelloberteils gesteckt und somit der Lösemediums-Kreislauf über Schlauchpumpe und Photometer, das nun auf O-Absorption gestellt wird, geschlossen.

Die Zelle wird in den Temperiermantel so eingepaßt, daß sich das Luftrohr hinten befindet. Es folgt bei laufender Schlauchpumpe eine 15 min andauernde Temperierungsphase. Währenddessen muß die an der Membran haftende Feuchtigkeit mit 0,5 cm breiten Filtrierpapierstreifen aufgesaugt werden.

Auf die trockene Membran wird nun die Puderprobe aufgestreut, mit einem Spatel verteilt und mit einer Teflonscheibe von 23 mm Durchmesser unter Drehbewegungen vorsichtig verdichtet.

Abschließend wird das PVC-Stäbchen aus dem Luftrohr entnommen. Genauso wie mit der ersten Zelle wird mit 0,5 h Zeitversetzung auch mit der zweiten Zelle verfahren.

4. Rechnergesteuerte Zweifach-Apparatur

4.1 Geräte und Materialien

Personal Computer Commodore 610; Fa. Commodore Büromaschinen GmbH, Frankfurt/Main

Disketten-Laufwerk SFD 1001; Fa. Commodore Büromaschinen GmbH, Frankfurt/Main

Tractor Printer 4022; Fa. Commodore Büromaschinen GmbH, Frankfurt/Main

Monitor Typ P.M.G.; Fa. C. A. & G., Italien

Spektralphotometer PU 8600; Fa. Philips GmbH, Kassel

Cell-Programmer PU 8605; Fa. Philips GmbH, Kassel

Durchflußküvetten 10 mm Schichtdicke, Höhe 25 mm, innere Breite 4 mm, Sonderanfertigung; Fa. Hellma, Müllheim, Baden

4.2 Steuer- und Ausgabeprogramm

Die Durchführung des Versuches läuft wie unter 3.3 beschrieben ab. Im Unterschied dazu entfallen die Einstellungen des Photometers, der manuelle Küvettenwechsel sowie die graphische Auswertung der Analogdrucke.

Auch befinden sich die Küvetten nicht mehr jeweils 0,5 h im Strahlengang, sondern nur noch wenige Sekunden während der Messung.

Die Basisliniendrift des Photometers, welche etwa 30 - 40 Extinktionseinheiten in 8 h beträgt, wird durch den Rechner kompensiert: Zu jedem Meßzeitpunkt wird die Basisextinktion v , das heißt die gemessene Extinktion ohne Küvette, aufgenommen und von der Extinktion der Meßküvette r bzw. s subtrahiert. Um zu den ausgegebenen bereinigten Extinktionen rr bzw. ss zu gelangen, werden die automatisch als jeweils erster Meßwert aufgenommenen Küvetten-Leerwerte rd bzw. sd subtrahiert. Die Variablen rr und ss dienen zusammen mit dem Umrechnungsfaktor f der Berechnung der freigesetzten Arzneistoffmengen fr und fs . In Abb. 53 ist das Basic-Programm zur Steuerung des Photometers und zur Meßwertausgabe auf Drucker und Diskette angegeben. In Abb. 54 ist ein Beispiel für das vom Drucker ausgegebene Protokoll eines Freisetzungsversuchs mit 2 Zellen angegeben.

```

1 rem      *** steuer- und datenerfassungsprogramm ***
2 rem      **** fuer puder-freisetzungsversuche ****
10 open#4
20 open#2,131,(chr$(22)+chr$(16)+chr$(2)+chr$(3))
21 dim#(510)
22 dim#(480)
24 print#8"
26 rem die befehle 28- 30 stellen das photometer auf den gewuenschten status
27 print#7,"<"
28 print#7,"I"
29 print#7,"304"
30 print#7,"x"
35 input"Versuchsdatum:";d$
40 input"Journalseite:";js$
45 print#4,"                Puder-Freisetzungsversuch"
46 print#4;print#4
50 print#4,"                Versuchsdatum",d$
60 print#4,"                Journalseite ",js$
70 print#4," "
80 input"Einbettung von Journalseite:";einb$
90 input"Puderzubereitung von Journalseite:";pu#
100 print#4,"                einbettung von Journalseite      ",einb$
110 print#4,"                puderzubereitung von Journalseite",pu#
115 f=1.6576
130 print#4,"                umrechnungsfaktor                ",f
132 print#4,"-----"
133 print#4,"                rote zelle                *****                schwa
rze zelle"
134 print#4,"-----"
135 print#4,"zeit,r basisext. gem.ext. ber.ext. as,r ** zeit,s gem.ext. ber.
ext. as,s"
136 print#4,"-----"
140 rem die befehle 166-250 stellen das photometer auf den gewuenschten status
160 rem
165 print" "
166 print"Jberpr#fe das automatische Umschalten des cellchangers auf select 4"
167 print#7,"I"
168 print"Jberpr#fe die Wellenlange 304 nm"
170 rem
180 print#7,"I"
190 rem
200 rem
205 rem
206 rem
207 print" "
225 print"#####"
230 print"durch Dr#cken von _ p_ Cellprogrammer in Position 2 bringen und mit
_ j_ best#tigen"
235 getj$
240 ifj$="p"goto250
245 ifj$="j"goto260
246 ifj$<"p"orj$<"j"thengoto235
250 print#7,"p";sgoto235
260 print#7,"a", "z"
270 print"#####"
320 print#print
330 print"Beim Start der ersten (roten) Zelle _ r_ dr#cken                "
340 print"Der Start der zweiten (schwarzen) Zelle _erfolgt automatisch nach 30
min."
341 print#print
345 print"Zeroabgleich ist m#glich durch dr#cken von _ z_ #"
346 print"Der Cellprogrammer ist steuerbar durch Dr#cken von- p- #"
347 print"wenn das Abspeichern der Messwerte auf Diskette erw#nscht ist,";print
"zum Versuchs-Ende _ d_ tippen#"
350 getj$
370 ifj$="z"thenprint#7,"z"
375 ifj$="p"thenprint#7,"p"
380 ifj$="r"thengoto500
390 goto350
495 rem***** versuchsablauf *****
500 rem
590 ts=0
600 +t$="0000000"
610 gosub2000
620 tr=int(t/mi);tz=abs(int((t-su)/mi))

```

Abb. 53 Steuer- und Ausgabeprogramm

```

625 zr=int(t/600)zs=abs(int((t-su)/600))
630 gosub3000
640 u=c
650 print#7,"p"
655 for i=1to1000
656 next
660 gosub3000
670 r=c
671 if r=d=0and j$="r" then r=d-r-u
680 print#7,"p"
685 for i=1to1000
686 next
690 gosub3000
700 s=c
702 if s=d=0and j$="s" then s=d-s-u
703 r=r-(u+d)
704 r=(tr)-rr
707 s=s-(u+s+d)
708 if j$="s" then s=(tz)=ss
714 fr=r*r*f:if s=s*s*f
715 gosub5000
720 print#7,"pp"
980 ts=ts+u1
990 goto 610
1997 rem***** unterprogramme *****
2000 ts=val(left$(ti$,2))*3600+(val(mid$(ti$,3,2))*600+val(right$(ti$,3))
2003 getdi$
2004 if di$="d" then gosub7000
2005 get#7,b$rem leert den ausgabepuffer des photometers
2007 print(ts-t)/10:print""]
2010 i=t< ts then goto2000
2014 rem***in2015 muss unbedingt 18000 stehen(1/2 h startdifferenz)*****
2015 if t=s then j$="s"
2020 return
2090 rem
3000 rem ***** extinktionsausgabe 3000-3120 *****
3010 tx=val(ti$)
3020 c$=""
3030 print#7,"+";print#7,"1"
3040 get#7,b$
3050 if b$=chr$(141) then goto3090
3060 i=tx+100:val(ti$) then print"222";
3070 if b$="" then goto3040
3075 c$=c$+chr$(asc(b$)and127)
3080 goto3040
3090 rem
3100 c=val(right$(c$,7))
3120 return
3130 rem
3140 rem
3990 rem
5000 rem ***** formatisierung und ausdruck *****
5005 if j$="s" then goto5010
5006 if j$="r" then goto5070
5010 open2,4,2
5020 open1,4,1
5030 f$=" zzz z.999 z.999 z.999 z.99 zzz z.999 z.999
z.99"
5035 print#2,f$
5040 print#1, zr, u,r,rr,fr,zs, s,ss,fs
5050 close2
5050 close1
5055 goto5120
5070 open2,4,2
5080 open1,4,1
5090 f$=" zzz z.999- z.999- z.999- z.99 "
5100 print#2,f$
5110 print#1,zr,u,r,rr,fr
5111 close2
5112 close1
5120 rem
5200 return
6520 . return
7000 rem ***** abspeichern der extinktionswerte auf diskette *****
7010 input"Bitte Datendiskette einlegen und mit _j_ besttigen";dj$
7020 rem
7022 print"Bisher wurden "tr"Werte f#r die rote Zelle gespeichert (+ 1 0-wert)"
7023 print"Wieviele Werte sollen (ohne 0-wert) auf Diskette gespeichert werden?

```

Abb. 53 Steuer- und Ausgabeprogramm (Fortsetzung)

```

7030 print"#####";print"00";inputn
7032 print"Bisher wurden "tz"Werte für die schwarze Zelle gespeichert (+ 1 0-wert)
7033 print"Wieviele Werte sollen (ohne 0-wert) auf Diskette gespeichert werden?"
7040 print"#####";print"00";inputn
7050 dopen#1,("ge1"+pud#+r+" "+js$),d0,w
7060 print#1,d$;print#1,js$;print#1,einb$;print#1,pud$
7070 print#1,m;print#1,su;print#1,f
7080 print#1,"r"
7090 fori=0to(nw)
7100 print#1,rx(i)
7105 printx(i)
7110 next
7120 close1
7130 dopen#1,("ge1"+pud#+s"+js$),d0,w
7140 print#1,d$;print#1,js$;print#1,einb$;print#1,pud$
7150 print#1,m;print#1,su;print#1,f
7160 print#1,"s"
7200 fori=0to(nw)
7210 print#1,sx(i)
7215 printx(i)
7220 next
7230 print"Diskstatus",ds$
7231 close1
7232 if ds#<>"00, ok,00,00,0"thengoto7234
7233 goto7240
7234 input"Soll das Abspeichern nochmal probiert werden j/n";js$
7235 if js$="j"thengoto7000
7240 return
8000 dopen#1,("ge1"+pud#+fa$+js$)
8020 printds$
8040 open4,4
8060 input#1,d$;input#1,js$;input#1,einb$;input#1,pud$
8065 printd$,js$,einb$,pud$
8070 input#1,m;input#1,su;input#1,f
8075 printm,su,f
8079 input#1,f$
8080 printf$
8100 fori=1to49
8200 input#1,a
8250 printa
8300 next
8400 close1
8450 close4
8460 print"Diskstatus",ds$
8465 if ds#<>"00, ok,00,00,0"thengoto8475
8470 goto8485
8475 input"Soll das Abspeichern nochmal probiert werden j/n";js$
8480 if js$="j"thengoto7000
8485 end
8500 return
9000 fa$="r";gosub8000
9100 fs$="s";gosub8000
9140 input"Soll das Abspeichern nochmal probiert werden j/n";js$
9150 if js$="j"thengoto7000
9160 end

```

Abb. 53 Steuer- und Ausgabeprogramm (Fortsetzung)

GELMEKON-FREISETZUNGSVERSUCH

VERSUCHSDATUM 07.03.86
JOURNALSEITE 976

EINDEUTIG VON JOURNALSEITE 972
FÜHRERZUBEREITUNG VON JOURNALSEITE 972
UNGELEICHUNGSAKTOR 1.6576

PUNKT ZELLE		*****			SCHWARZE ZELLE		
ZEIT	LAUFZEIT	GEM.EXT.	BER.EXT.	AS,R **	ZEIT,S	GEM.EXT.	BER. EXT. AS,S
000	0.001-	0.045	0.000	0.00			
010	0.000	0.054	0.008	0.01			
020	0.000	0.065	0.019	0.03			
030	0.001	0.075	0.020	0.04	000	0.049	0.000
040	0.002	0.085	0.038	0.06	010	0.057	0.006
050	0.001	0.094	0.047	0.07	020	0.063	0.020
060	0.000	0.101	0.055	0.09	030	0.081	0.033
070	0.000	0.109	0.063	0.10	040	0.089	0.041
080	0.000	0.115	0.069	0.11	050	0.093	0.050
090	0.001-	0.121	0.076	0.12	060	0.104	0.057
100	0.001-	0.127	0.082	0.13	070	0.110	0.063
110	0.001-	0.131	0.086	0.14	080	0.116	0.069
120	0.003-	0.136	0.093	0.15	090	0.121	0.076
130	0.004-	0.142	0.100	0.16	100	0.128	0.084
140	0.004-	0.147	0.105	0.17	110	0.133	0.089
150	0.005-	0.152	0.112	0.18	120	0.138	0.096
160	0.004-	0.157	0.115	0.19	130	0.144	0.100
170	0.005-	0.160	0.119	0.19	140	0.147	0.104
180	0.007-	0.164	0.125	0.20	150	0.153	0.112
190	0.008-	0.169	0.131	0.21	160	0.156	0.116
200	0.008-	0.172	0.134	0.22	170	0.161	0.121
210	0.008-	0.176	0.138	0.22	180	0.165	0.125
220	0.008-	0.179	0.141	0.23	190	0.170	0.130
230	0.009-	0.185	0.148	0.24	200	0.173	0.134
240	0.007-	0.190	0.151	0.25	210	0.179	0.138
250	0.010-	0.194	0.158	0.26	220	0.183	0.145
260	0.010-	0.197	0.161	0.26	230	0.186	0.148
270	0.009-	0.201	0.164	0.27	240	0.191	0.152
280	0.011-	0.205	0.170	0.28	250	0.193	0.156
290	0.009-	0.210	0.173	0.28	260	0.199	0.160
300	0.010-	0.213	0.177	0.29	270	0.203	0.165
310	0.011-	0.217	0.182	0.30	280	0.205	0.168
320	0.010-	0.222	0.186	0.30	290	0.210	0.172
330	0.011-	0.225	0.190	0.31	300	0.212	0.175
340	0.012-	0.227	0.193	0.31	310	0.215	0.179
350	0.011-	0.231	0.196	0.32	320	0.218	0.181
360	0.013-	0.233	0.200	0.33	330	0.222	0.187
370	0.011-	0.238	0.203	0.33	340	0.225	0.188
380	0.012-	0.242	0.208	0.34	350	0.228	0.192
390	0.013-	0.245	0.212	0.35	360	0.231	0.196
400	0.011-	0.248	0.213	0.35	370	0.236	0.199
410	0.013-	0.251	0.218	0.36	380	0.238	0.203
420	0.012-	0.255	0.221	0.36	390	0.240	0.204
430	0.013-	0.259	0.226	0.37	400	0.243	0.208
440	0.011-	0.263	0.228	0.37	410	0.247	0.210
450	0.013-	0.266	0.233	0.38	420	0.250	0.215
460	0.015-	0.269	0.238	0.39	430	0.252	0.219
470	0.014-	0.271	0.239	0.39	440	0.253	0.219
480	0.014-	0.275	0.243	0.40	450	0.256	0.222
490	0.015-	0.279	0.248	0.41	460	0.260	0.227
500	0.014-	0.282	0.250	0.41	470	0.263	0.229
510	0.014-	0.287	0.255	0.42	480	0.266	0.238

Abb. 54 Protokoll eines Freisetzungsversuches

Reproduzierbarkeit der Extinktionswerte

Die Reproduzierbarkeit der Extinktionswerte unter den Bedingungen der Freisetzungsversuche wurde anhand der Konstanz des Null-Extinktionswertes überprüft. Dazu wurden die Apparatur ohne Puderfüllung jeweils 8 h betrieben und die Extinktionen aufgezeichnet.

Bei 98 aufgezeichneten Werten ergaben sich:

Mittlerer Nullwert:	0.0006 Extinktionseinheiten
Standardabweichung:	0.0015 Extinktionseinheiten
Maximalwert:	0.005 Extinktionseinheiten
Minimalwert:	-0.002 Extinktionseinheiten

5. Auswerteprogramm für die Freisetzungsdaten

Die vom Steuer- und Ausgabeprogramm auf Diskette aufgezeichneten Daten von jeweils 6 Freisetzungsversuchen wurden mit dem Auswerteprogramm verarbeitet. Das Auswerteprogramm ermöglicht die Bildung des Mittelwertes von der Arzneistoff-Freisetzung, der Standardabweichung und der relativen Standardabweichung. Außerdem wird eine differentielle Darstellung der Freisetzung durch Subtraktion der jeweils zeitlich aufeinanderfolgenden Werte gegeben (Abb. 55).

Die Ergebnisse der Datenverarbeitung werden auf Diskette und Drucker ausgegeben (Abb. 56).

```

10 rem *****
70 print"      Auswerte-Programm fuer die Freisetzungszueruche"
80 print"      aus Fudern"
90 print"*****
*****"
100 print"*
    *"
110 print"*      Es steht folgendes Auswertemuster zur Verfuegung:
    *"
120 print"*
    *"
130 print"*      Berechnung des Mittelwertes, der Standardabweichung (n-1) und
    *"
140 print"*      der relativen Standardabweichung fuer Messreihen im 10 Minute
    n, *"
150 print"*      Abstand
    *"
160 print"*
    *"
250 print"*
    *"
260 print"*      Bitte durch Druecken von a, das Programm starten!
    *"
270 print"*
    *"
280 print"*****
*****"
290 getj$
300 i+j$="thengoto290
310 ifj$="a"thengoto350
320 ifj$="b"thengosub1000
350 rem*****                                programmablauf                                *****
****
355 print:print
360 input"Arzneistoffkonzentration der Einbettung":ae
365 print:print
370 input"Arzneistoffkonzentration im Fuder"          :ak
375 print:print
380 input"Fudergrundlage"                             :ghilf$
385 print:print
405 j$=""
410 input"Anzahl der Messreihen!":n
415 dima$(n,55)
450 j=0
470 p=n-j
475 print:print
476 input"Journalseite der Fuderzubereitung":pud$
480 fori=1to p
490 print:print:print" i="+i+1",Messreihe"
495 input"Versuchsjournalseite":js$
510 print"Zellenkennung"      :r$
515 input"#####":f$
517 k$(i)=("ge1"+pud$+f$+js$)
520 print"Versuchsjournalseite",js$
525 input"#####":s$
530 print"Zellenkennung"      :s$
535 input"#####":f$
537 i=i+1
540 k$(i)=("ge1"+pud$+f$+js$)
570 next
580 ifj$.0thengosub5000
610 gosub6100
620 gosub3000
612 print"Seit auf Drucker ausgegeben werden" :j$
613 input"#####":j$
615 ifj$="n"then830
620 gosub3300
630 gosub3000
900 j$="" :print"fertig"
905 end
1000 j$="" :print"Zur Zeit noch nicht betriebsbereit !"
1010 return
3000 rem*****berechnung der standardabweichung*****
3001 dimua(56)
3002 dimut(56)
3003 dimst(56)

```

Abb. 55 Auswerteprogramm für die Freisetzungsdaten

[illegible]

Abb. 55 Auswerteprogramm für die Freisetzungsdaten
(Fortsetzung)


```

8065 le#=#3:zk=1:m1(1)=4:m1(1)=17:o(1)=1:p(1)=#10: Puder JS"+pud#i(k)/#49
8066 le#(1)=#Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus seinen"
8067 le#(2)=#Zubereitungen im Gelatinemembranmodell "
8068 le#(3)=#Mittelwertskurve aus "+mid$(str$(n),2)+# Einzelkurven "
8070 print#1,1,cr$,le#
8080 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 8080"ds:dc:lose#1:goto8000
8090 if#thenprint"Statusfehler in 8090 "fe:dc:lose#1:goto8000
8100 for i=1 to le#2:print#1,chr$(34),le#(i),chr$(34)
8110 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 8110"ds:dc:lose#1:goto8000
8120 if#thenprint"Statusfehler in 8120"fe:dc:lose#1:goto8000
8130 next i
8135 zk=1
8140 for k=1 to zk
8145 i(k)=#47
8150 print#1,i(k),cr$,m1(k),cr$,n(k),cr$,o(k),cr$,p$(k)
8160 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 8160"ds:dc:lose#1:goto8000
8170 if#thenprint"Statusfehler in 8170"fe:dc:lose#1:goto8000
8180 for t=2 to i(k)+2
8190 print#1,((t-1)/6),cr$,m(t)
8200 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 8200"ds:dc:lose#1:goto8000
8210 if#thenprint"Statusfehler in 8210"fe:dc:lose#1:goto8000
8220 next t
8230 next k
8240 dc:lose#1
8250 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 8250"ds:goto8000
8260 if#thenprint"Statusfehler in 8260"fe:goto8000
9000 rem*****abspeichern von min/max und mittelwert*****
9070 dopen#1,("feh"+pud#+"+jj#+",d"),d0,w
9080 cr#=#chr$(13)
9090 le#=#4:zk=3:m1(1)=4:m1(1)=11:n(2)=3:n(3)=11:o(1)=3:p$(1)=#10: Puder JS"+pud#i(k)/#49
9100 le#(1)=#Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus seinen"
9110 le#(2)=#Zubereitungen im Gelatinemembranmodell "
9120 le#(3)=#Mittelwert, Minimal und Maximalwerte aus "
9125 le#(4)=mid$(str$(n),2)+# Einzelkurven"
9130 print#1,zk,cr$,le#
9140 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 9140"ds:dc:lose#1:goto9000
9150 if#thenprint"Statusfehler in 9150 "fe:dc:lose#1:goto9000
9160 for i=1 to le#2:print#1,chr$(34),le#(i),chr$(34)
9170 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 9170"ds:dc:lose#1:goto9000
9180 if#thenprint"Statusfehler in 9180"fe:dc:lose#1:goto9000
9190 next i
9200 for k=1 to zk
9210 i(k)=#47
9220 print#1,i(k),cr$,m1(1),cr$,n(k),cr$,o(1),cr$,p$(k)
9230 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 9230"ds:dc:lose#1:goto9000
9240 if#thenprint"Statusfehler in 9240"fe:dc:lose#1:goto9000
9250 for t=2 to i(k)+2
9255 i(k)=1:thenm2(t)=m1(t)
9256 i(k)=2:thenm2(t)=m1(t)
9257 i(k)=3:thenm2(t)=m1(t)
9260 print#1,((t-1)/6),cr$,m2(t)
9270 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 9270"ds:dc:lose#1:goto9000
9280 if#thenprint"Statusfehler in 9280"fe:dc:lose#1:goto9000
9290 next t
9300 next k
9310 dc:lose#1
9320 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 9320"ds:goto9000
9330 if#thenprint"Statusfehler in 9330"fe:goto9000
10000 rem*****abspeichern des Arzneistoffzuwachses: 10 min*****
10010 dopen#1,("aif"+pud#+"+jj#+",d"),d0,w
10020 cr#=#chr$(13)
10030 le#=#4:zk=1:m1(1)=4:m1(1)=17:o(1)=1:p$(1)=#10: Puder JS"+pud#i(k)/#49
10040 le#(1)=#Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus seinen Zube-
10050 le#(2)=#reitungen im Gelatinemembranmodell "
10060 le#(3)=#Zuwachs an freigesetzten Arzneistoff pro 10 Minuten "
10065 le#(4)=#Mittelwertskurve aus "+mid$(str$(n),2)+# Einzelkurven "
10070 print#1,1,cr$,le#
10080 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 10080"ds:dc:lose#1:goto10010
10090 if#thenprint"Statusfehler in 10090 "fe:dc:lose#1:goto10010
10100 for i=1 to le#2:print#1,chr$(34),le#(i),chr$(34)
10110 fe#st:ifds:thenprint"Floppyfehler in 10110"ds:dc:lose#1:goto10010
10120 if#thenprint"Statusfehler in 10120"fe:dc:lose#1:goto10010
10130 next i
10140 zk=1
10150 for k=1 to zk
10160 i(k)=#47
10170 print#1,i(k),cr$,m1(k),cr$,n(k),cr$,o(k),cr$,p$(k)

```

Abb. 55 Auswerteprogramm für die Freisetzungsdaten
(Fortsetzung)

```
10180 fe=st:ifd$thenprint"Floppyfehler in10180"ds:dc lose1:goto10010
10190 iffethenprint"Statusfehler in 10190"fe:dc lose1:goto10010
10200 for t=2 to (i(k)+2)
10210 print#1,((t-1)/6),cr$,dl(t)
10220 fe=st:ifd$thenprint"Floppyfehler in10220"ds:dc lose1:goto10010
10230 iffethenprint"Statusfehler in10230"fe:dc lose1:goto10010
10240 nextt
10250 nextk
10260 dc lose#1
10270 fe=st:ifd$thenprint"Floppyfehler in10270"ds:goto10010
10280 iffethenprint"Statusfehler in10280"fe:goto10100
10500 rem*****abspeicherung der relativen standardabweichung*****
10510 dopen#1,("rst"+pud$+" "+jj$+".d"),d8,w
10520 cr$=chr$(13)
10525 le%=3:zk=1:m1(1)=4:n(1)=17:o(1)=1:p$(1)="Fuder JS"(pud$(i(k))=49
10530 le$(1)="Freisetzung von Ciclopiroxolamin aus seinen"
10540 le$(2)="Zubereitungen im Gelatinemembranmode11 "
10550 le$(3)="Relative Standardabweichung aus "+mid$(str$(n),2)+" Einzelkurven
"
10560 print#1,1,cr$,le%
10570 fe=st:ifd$thenprint"Floppyfehler in10570"ds:dc lose#1:goto10500
10580 iffethenprint"Statusfehler in10580 "fe:dc lose#1:goto10500
10590 for i=1 to le%:print#1,chr$(34),le$(i),chr$(34)
10600 fe=st:ifd$thenprint"Floppyfehler in10600"ds:dc lose1:goto10500
10610 iffethenprint"Statusfehler in10610"fe:dc lose1:goto10500
10620 nexti
10630 zk=1
10640 for k=1 to zk
10650 i(k)=47
10660 print#1,i(k),cr$,m1(k),cr$,n(k),cr$,o(k),cr$,p$(k)
10670 fe=st:ifd$thenprint"Floppyfehler in10670"ds:dc lose1:goto10500
10680 iffethenprint"Statusfehler in10680"fe:dc lose1:goto10500
10690 for t=2 to (i(k)+2)
10700 print#1,((t-1)/6),cr$,sr(t)
10710 fe=st:ifd$thenprint"Floppyfehler in 8200"ds:dc lose1:goto8000
10720 iffethenprint"Statusfehler in 8210"fe:dc lose1:goto8000
10730 nextt
10740 nextk
10750 dc lose#1
10760 fe=st:ifd$thenprint"Floppyfehler in 8250"ds:goto8000
10770 iffethenprint"Statusfehler in 8260"fe:goto8000
11000 return
```

Abb. 55 Auswerteprogramm für die Freisetzungsdaten
(Fortsetzung)

INITIALE AUSWERTUNG VON 5 GELMEKONVERSUCHEN

TOPIKALITÄTEN DER VERSÜCHE:

974 R
974 S
976 R
976 S
979 R
979 S

PROBENGRÖßEN UND ANWENDEWEISE: 972 MIT HILFSTOFF NICHTS

ARZNEISTOFFKONZENTRATION IM PUDER: 25 %

LEBENSDAUER VON JOURNALSEITE: 972 ARZNEISTOFFKONZENTRATION 25 %

EMPLENNUNGSFAKTOR IN MG ARZNEISTOFF: 1,6576

MIN	1	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
974 R	0,009	0,025	0,036	0,048	0,057	0,066	0,074	0,082	0,089	0,095	0,101	0,105
974 S	0,000	0,002	0,002	0,042	0,050	0,057	0,065	0,072	0,077	0,084	0,090	0,096
976 R	0,000	0,019	0,020	0,038	0,047	0,055	0,063	0,069	0,076	0,082	0,088	0,095
976 S	0,000	0,000	0,003	0,041	0,050	0,057	0,065	0,069	0,076	0,084	0,088	0,095
979 R	0,000	0,002	0,004	0,044	0,051	0,061	0,070	0,077	0,083	0,091	0,096	0,100
979 S	0,000	0,000	0,000	0,040	0,045	0,056	0,064	0,071	0,077	0,084	0,090	0,095
M	0,000	0,001	0,002	0,042	0,050	0,058	0,066	0,073	0,079	0,086	0,091	0,095
S	0,000	0,000	0,002	0,005	0,005	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,006	0,005
RS	0,000	0,000	0,004	0,003	0,003	0,004	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,005
RS	0,000	0,000	0,004	0,003	0,003	0,004	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,005
RS	0,000	0,000	0,004	0,003	0,003	0,004	0,004	0,004	0,005	0,005	0,005	0,005
DI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
MIN	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240
974 R	0,114	0,119	0,125	0,131	0,137	0,143	0,146	0,151	0,155	0,159	0,164	0,170
974 S	0,102	0,108	0,112	0,117	0,121	0,125	0,130	0,134	0,140	0,144	0,147	0,151
976 R	0,100	0,105	0,111	0,115	0,119	0,125	0,131	0,134	0,140	0,144	0,147	0,151
976 S	0,100	0,104	0,112	0,116	0,121	0,125	0,130	0,134	0,140	0,144	0,147	0,151
979 R	0,100	0,111	0,122	0,127	0,133	0,138	0,142	0,146	0,153	0,156	0,162	0,167
979 S	0,104	0,105	0,115	0,122	0,126	0,131	0,136	0,142	0,146	0,150	0,155	0,159
M	0,105	0,105	0,114	0,121	0,125	0,131	0,136	0,140	0,145	0,149	0,154	0,158
S	0,005	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,006	0,007	0,007	0,007	0,007	0,008
RS	0,005	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,006	0,007	0,007	0,007	0,007	0,008
RS	0,005	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,006	0,007	0,007	0,007	0,007	0,008
RS	0,005	0,005	0,005	0,006	0,007	0,007	0,006	0,007	0,007	0,007	0,007	0,008
DI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
MIN	250	260	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360
974 R	0,175	0,177	0,181	0,184	0,188	0,190	0,197	0,201	0,206	0,213	0,216	0,220
974 S	0,154	0,159	0,163	0,168	0,172	0,175	0,180	0,184	0,185	0,188	0,195	0,199
976 R	0,158	0,161	0,164	0,170	0,173	0,177	0,182	0,186	0,190	0,193	0,196	0,200
976 S	0,158	0,160	0,165	0,169	0,172	0,175	0,179	0,181	0,187	0,188	0,192	0,196
979 R	0,172	0,176	0,180	0,185	0,188	0,192	0,196	0,201	0,206	0,210	0,215	0,218
979 S	0,164	0,167	0,170	0,175	0,179	0,182	0,186	0,189	0,193	0,197	0,201	0,205
M	0,165	0,166	0,170	0,175	0,178	0,181	0,187	0,189	0,193	0,196	0,200	0,205
S	0,000	0,000	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,009	0,010	0,010	0,010
RS	0,000	0,000	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,009	0,010	0,010	0,010
RS	0,000	0,000	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,009	0,010	0,010	0,010
RS	0,000	0,000	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,009	0,010	0,010	0,010
DI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
MIN	370	380	390	400	410	420	430	440	450	460	470	480
974 R	0,225	0,227	0,230	0,240	0,246	0,249	0,255	0,257	0,266	0,268	0,271	0,277
974 S	0,200	0,200	0,205	0,210	0,211	0,212	0,216	0,217	0,220	0,220	0,224	0,227
976 R	0,200	0,200	0,205	0,210	0,211	0,212	0,216	0,217	0,220	0,220	0,224	0,227
976 S	0,200	0,200	0,205	0,210	0,211	0,212	0,216	0,217	0,220	0,220	0,224	0,227
979 R	0,225	0,227	0,230	0,240	0,246	0,249	0,255	0,257	0,266	0,268	0,271	0,277
979 S	0,200	0,200	0,205	0,210	0,211	0,212	0,216	0,217	0,220	0,220	0,224	0,227
M	0,200	0,200	0,205	0,210	0,211	0,212	0,216	0,217	0,220	0,220	0,224	0,227
S	0,000	0,000	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,009	0,010	0,010	0,010
RS	0,000	0,000	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,009	0,010	0,010	0,010
RS	0,000	0,000	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,009	0,010	0,010	0,010
RS	0,000	0,000	0,006	0,007	0,007	0,008	0,008	0,009	0,009	0,010	0,010	0,010
DI	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Abb. 56 Ausgabe-Protokoll des Auswerteprogramms

II. Herstellung der Sprüheinbettungen

1. Geräte und Materialien

Mini Spray Dryer Büchi 190; Fa. Büchi, Flawil/Schweiz
 Zweistoffdüse 0,7 mm mit automatischer Düsenreinigung;
 Fa. Büchi, Flawil/Schweiz
 Weithals-Standflasche 100 ml; Fa. Schott, Mainz
 PTFE-Magnetrührstäbchen 30 x 5 mm; Fa. Wagner und Munz, München
 Magnetrührer IKA Combimag RCH; Fa. Janke & Kunkel, Staufen/Br.
 Ciclopiroxolamin ChB. D020; Fa. Hoechst AG., Frankfurt/M.
 Ethylcellulose N 22 ChB. 63625 und Ethylcellulose N 50
 ChB. 63955 und Ethylcellulose N 200 ChB. 62055; Fa. Hercules
 Inc., Wilmington/Delaware, USA
 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluorethan, Frigen 113 TR-T;
 Fa. Hoechst AG., Frankfurt/M.
 Ethanol absolut z. Analyse Nr. 983; Fa. Merck, Darmstadt
 Ethanolamin reinst Nr. 844; Fa. Merck, Darmstadt
 Glycerol wasserfrei reinst Nr. 4093; Fa. Merck, Darmstadt
 Dibutylphthalat z. Synthese Nr. 800919; Fa. Merck, Darmstadt
 Aerosil 200; Fa. Degussa AG., Frankfurt/M.
 Dichlormethan z. Analyse Nr. 6050; Fa. Merck, Darmstadt

2. Rezeptur und Herstellung

Rezepturen

	Ciclopiroxolamingehalt der Einbettungen				
	10%	25%	25%	40%	50%
I Ciclopiroxolamin	0,5	1,25	1,25	2,0	2,5
II Ethylcellulose	4,5	3,75	3,75	3,0	2,5
III Frigen	72,0	48,0	59,1	48,0	48,0
IV Ethanol abs.	18,0	12,0	14,9	12,0	12,0
V Ethanolamin	3,0	4,0	4,4	4,5	6,0

Tab. 12 Rezepturen von Sprühlösungen zur Herstellung von Einbettungen mit unterschiedlichem Arzneistoffgehalt

I Ciclopiroxolamin	1,25
II Ethylcellulose	3,25
VI Zusatzstoff	0,5
III Frigen	59,1
IV Ethanol abs.	14,9
V Ethanolamin	4,4

Tab. 13 Rezeptur der 25%-igen Sprüheinbettungen mit den Zusatzstoffen Glycerol, Dibutylphthalat und Aerosil

	sprühgetr. Ciclopiroxolamin	sprühgetr. Ethylcell.	
		A	B
I Ciclopiroxolamin	5,0	-	-
II Ethylcellulose	-	5,0	5,0
III Frigen	96,0	80,0	80,0
IV Ethanol abs.	24,0	20,0	20,0
V Ethanolamin	12,0	-	8,3

Tab. 14 Rezepturen von sprühgetrocknetem Ciclopiroxolamin und sprühgetrockneter Ethylcellulose

Herstellung der Sprühlösung

Die Lösungsmittel V, IV und die Hälfte von III werden in einer 100 ml Weithals-Standflasche mit Schliffstopfen zusammen gewogen und gemischt.

Der Arzneistoff I wird unter Magnetrühren in dem Lösungsmittelgemisch gelöst.

Bei Zusatzstoff-haltigen Rezepturen wird VI unter Rühren zur Lösung gegeben.

Nach vollständiger Auflösung von I wird unter intensivem Magnetrühren der Hüllstoff II zugemischt.

Nach 0,5 h Magnetrühren in der fest verschlossenen Standflasche wird der Rest von III zugefügt. Nach weiteren 0,5 h Rühren ist die Sprühlösung gebrauchsfertig.

Sprühtrocknungsbedingungen

Sprühturmeingangstemperatur	69°C
Sprühturmausgangstemperatur	57°C
Aspirator (Luftdurchsatz)	15 SKT
Zerstäuberluftmenge	400-800 Nl/h
Düsenreinigungsfrequenz	2 min
Sprühdauer ohne Vor- und Nachlauf	15-30 min
Sprühpumpen-Förderrate (CH_2Cl_2)	3,1-5,4 ml/min

Der Sprühtrockner wird 0,5 h vortemperiert. Mit Hilfe von 25 ml Dichlormethan wird die Sprühpumpen-Förderrate eingestellt und sofort im Anschluß daran die Sprühlösung versprüht. Nach vollständigem Versprühen des Lösungsmittels wird die Sprühdüse aus dem Turm entfernt und das Schlauchsystem wieder mit Dichlormethan gespült. Das Gut wird im Sprühtrockner bei Betriebstemperatur und -luftdurchsatz, aber ohne Sprühdüse, noch 1 Minute belassen um Lösungsmitteldampf zu entfernen. Das Sprühprodukt wird aus dem Auffangbehälter des Trockners mit einem Ionenwischer entfernt.

Der Sprühtrockner wird zur Ausbeutesteigerung nach jeder Einzel-Charge vollständig gereinigt.

Sämtliche Sprühprodukte wurden mit dem Büchi 190 Mini Spray Dryer hergestellt, der schematisch in Abb. 57 dargestellt ist. Das Gerät arbeitet nach dem Gleichstromprinzip und besitzt einen Zyklon (A) mit Auffangbehälter (B) zur Produktabscheidung. Die Zweistoffdüse (C) wird durch eine pneumatische Düsenreinigungsanlage automatisch gereinigt.

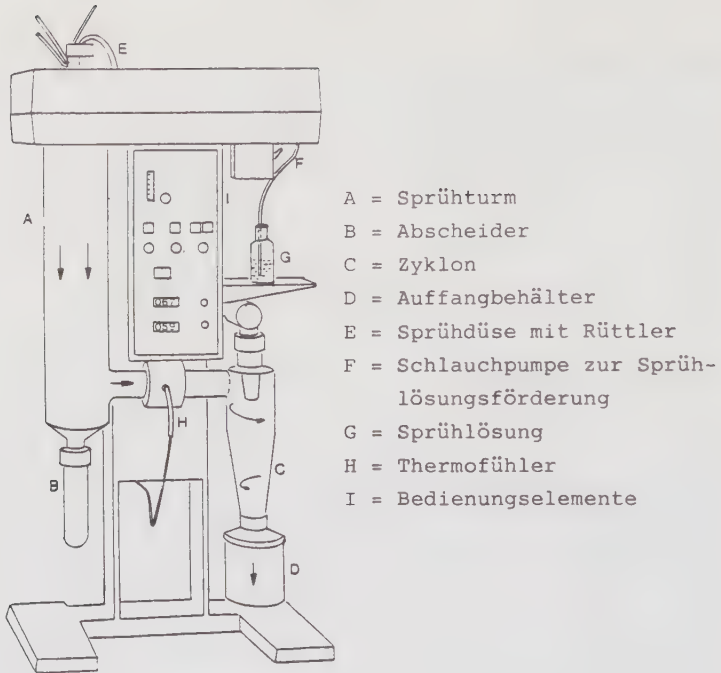


Abb. 57 Laborsprühtrockner Büchi 190 Minispray Dryer

3. Bestimmung der Sprühlösungsviskosität

Geräte und Materialien

Höppler Kugelfallviskosimeter, Type B 72090; Fa. Haake, Karlsruhe

Lauda-Thermostat, Type K 2; Meßgeräte-Werk Lauda Dr. R. Wobser KG., Lauda/Tauber

Durchführung der Bestimmung

Temperatur:	20°C
Kugelmasse:	15,15 g
Kugeldurchmesser:	15,26 mm
Kugelkonstante k:	0,547
Kugeldichte ρ_1 :	8,159 g/cm ³
Fallstrecke:	10 cm

Die Sprühlösungen werden zusammen mit der Kugel sehr rasch in das Meßrohr gegeben um Verdunstungsverluste ausschließen zu können. Nach 10 min Temperierung im dicht verschlossenen Rohr wird die Fallzeit t als Mittelwert von 5 Messungen bestimmt. Die Viskosität η errechnet sich nach folgender Formel:

$$\eta = t \cdot (\rho_1 - \rho_2) \cdot k \quad (\text{mPas})$$

Die Dichten ρ_2 der Sprühlösungen wurden durch analytische Wägung in 50 ml Meßkolben ermittelt.

III. Untersuchungen zu den Pulvereigenschaften

1. Bestimmung der Korngrößenverteilung^{*)}

Geräte und Materialien

Mikroskop Ultraphot; Fa. Carl Zeiss, Oberkochen
Teilchengrößenanalysator TGZ 3; Fa. Carl Zeiss, Oberkochen

Durchführung der Korngrößen-Bestimmungen

Bei 1060 facher Vergrößerung wurden Mikrophotographien und davon Papiervergrößerungen DIN A 4 angefertigt.

Je Untersuchung wurden etwa 500 - 700 Teilchen vermessen und in folgende Korngrößenklassen sortiert: <2,5 μm ; <5 μm ; <10 μm ; <15 μm ; <20 μm ; <25 μm ; <30 μm ; <40 μm .

^{*)} Herrn Dr. Christiansen und Herrn Wenz, Hoechst AG., Frankfurt, danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Bestimmung der Korngrößenverteilung und der spezifischen Oberfläche.

2. Bestimmung der spezifischen Oberfläche

Geräte und Materialien

Accu Sorb 2100; Fa. Micromeritics, Norcross, Georgia USA
Stickstoff 5,0, Krypton 4,0 und Helium 4,8; Fa. Messer,
Griesheim

Durchführung der Bestimmung

Die mit den Proben beschickten Meßkolben werden über Nacht evakuiert, dann mit flüssigem Stickstoff auf 78 K abgekühlt. Mit einer vordosierten Heliummenge wird über eine Druckmessung das Totvolumen des Systems ermittelt.

Nach abermaligem Evakuieren bei Raumtemperatur wird eine vordosierte Menge des Meßgases, Stickstoff oder Krypton, in das System gespült.

Nach etwa 30 min stehen Adsorptions- und Desorptionsvorgänge im Gleichgewicht und es stellt sich ein konstanter Druck im System ein, der zur Berechnung notiert wird. Das Beschicken mit Meßgas und Ablesen des Druckes wiederholt sich 8 mal, bis etwa 1/20 des Sättigungsdruckes des Meßgases abgelesen wird. Die Berechnung der spezifischen Oberfläche erfolgt aus der Probenmenge, dem Totvolumen des Systems, den eindosierten Meßgasmengen, den sich einstellenden Druckwerten und den Systemkonstanten.

3. Rasterelektronenmikroskopie*)

Geräte und Materialien

Rasterelektronenmikroskop AMR 1200; Fa. E. Leitz Wetzlar GmbH, Wetzlar

SEM Coating Unit E 5000; Fa. Polaron Equipment Ltd.; Fa. Holleyell Ind., Watford Hertfordshire/England

*) Frau R. Liebreich danke ich für die Betreuung bei der Durchführung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen am Institut für Paläontologie und historische Geologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Probenvorbereitung und Durchführung

Die Probenhalter werden mit Doppelklebeband versehen und in die Pulverprobe gedrückt. Nur locker anhaftende Partikel werden mit Stickstoff fortgeblasen.

Nach 12 h Trocknung der Präparate über Blaugel erfolgt die Goldbedampfung im Hochvakuum.

Anschließend werden photographische Aufnahmen mit 200- bis 2000-facher Vergrößerung angefertigt. Höher vergrößerte Aufnahmen sind nicht möglich, da die Partikel aufgrund der höheren Energie anschmelzen.

4. Lichtmikroskopische Untersuchungen

Geräte und Materialien

Mikroskop Labophot mit Kamera FG 20; Fa. Nikon, Tokyo

Okularmikrometer 10:100; Fa. Nikon, Tokyo

Farb-Negativfilm HR 100; Fa. Fuji Photo Film Co. Ltd., Tokyo

Mikroskopie und Mikrophotographie

Sämtliche Präparate wurden als Trockenpräparate hergestellt und bei 40-facher sowie 400-facher Vergrößerung im Durchlicht betrachtet und photographiert.

Bei 40-facher Vergrößerung wurden die Präparate auf größere Agglomerate untersucht. Die 400-fache Vergrößerung dient der Bestimmung der Teilchenform und zur Abschätzung der Größe mittels Okularmikrometer.

5. Bestimmung von Schütt- und Stampfvolumen

Geräte und Materialien

Rührmotor RZR 1 Typ 741.00; Fa. Heidolph, Kelheim

Glastrichter ϕ 5 cm, Höhe gekürzt auf 5,5 cm, Auslauf ϕ 6 mm;

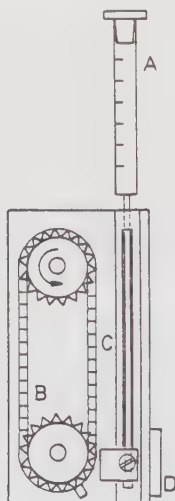
Fa. Wagner und Munz, München

Meßzylinder 10 ml mit Schliffstopfen, Colordur; Fa. Glasfirn, Curt Firn, Gießen

Das Stampfvolumen wurde mit einer für Kleinmengen konstruierten Apparatur ermittelt (Abb. 58).

Fallhöhe des Meßzylinders: 15 cm

Masse von Zylinder und Führung: 111 g



- A = Meßzylinder
- B = Antriebsritzel mit
Kette und Mitnehmer-
stift
- C = Fallrohr mit Füh-
rungsschlitz
- D = Zähleinrichtung

Abb. 58 Stampfvolumeter für Kleinmengen

Durchführung der Bestimmungen

Die Pulverprobe wird vorsichtig von einem Kartenblatt durch den gekürzten Glastrichter in den tarierten Meßzylinder gegeben, bis etwa 10 ml Volumen erreicht sind.

Nach Wägung und Differenzbildung ergibt sich das Schüttvolumen SV aus der Pulvermasse M und dem Volumen V nach der Formel:

$$SV = \frac{V}{M}$$

Der Meßzylinder wird in das Stampfvolumeter gespannt und nach 2000 Stampfungen das Volumen abgelesen. Jeweils nach Lockern

der Probe durch Klopfen wird der Vorgang zweimal wiederholt. Der Mittelwert aus den 3 Volumenbestimmungen wird zur Berechnung des Stampfvolumens nach der oben genannten Formel herangezogen.

6. Bestimmung des Feuchtigkeitsaufnahmevermögens

Geräte und Materialien

Apparatur zur Bestimmung des Wasseraufnahmevermögens nach Baurmann mit Glasfritte G2; Fa. Wagner und Munz, München
Lauda Thermostat, Type K 2; Meßgeräte-Werk Lauda Dr. R. Wobser KG., Lauda/Tauber

Versuchsbedingungen und Durchführung der Bestimmungen

Sorptionsmedium: Destilliertes Wasser

Temperatur: 32°C

Probenmenge, ew: 50 mg

Versuchszeit: 20 min

Verdunstung ohne

Pulver, k: 0,81 ml/20 min

Um das Unterteil der Apparatur wird eine Manschette aus Kunststoffolie mit einem Gummiband fixiert und mit Wasser bis etwa 4 cm über die Oberkante des Unterteils der Apparatur aufgefüllt. Unter schrägem Aufsetzen der Fritte im überstehenden Wasser gelingt eine Luftblasen-freie Fixierung der Fritte auf dem Unterteil.

Die Manschette wird entfernt und das Wasser auf der Fritte mit Injektionsspritze und Zellstofftupfer beseitigt. Nach 15 min Temperierung wird der Nullwert z an der ringförmigen Pipette abgelesen, die Probe aufgestreut und mit einer Teflonscheibe rasch verteilt. Die Fritte ist während des Versuches mit einer Glasglocke abgedeckt.

Nach 20 min wird das aufgesaugte Volumen s abgelesen und nach der folgenden Formel die um die Verdunstung k und den Nullwert z korrigierte Enslinzhahl ez berechnet:

$$ez = \frac{s - (k + z)}{ew}$$

IV. Untersuchungen zur Stabilität

1. Gehaltsbestimmung

1.1 Geräte und Materialien

Potentiograph E 536, Dosimat E 535, Rührer E 649 und Einstab-Glaselektrode; Fa. Metrohm, Herisau/Schweiz

Lithium z. Synthese Nr. 805660, Toluol z. Analyse Nr. 8325, Methanol z. Analyse Nr. 6009, Dimethylformamid LAB Nr. 3034, Perchlorsäure 0,1 mol/l Nr. 9065, Essigsäure 100% z. Analyse Nr. 63 E; Fa. Merck, Darmstadt
Stickstoff 4,6; Fa. Linde, Höllriegelskreuth bei München

1.2 Titration des Säurebestandteils

Eine 15 mg Ciclopiroxolamin entsprechende Menge Einbettung wird unter Magnetrühren und Stickstoff-Begasung in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Die Titration mit 0,1 N Lithium-methylatlg. BP 80 erfolgt unter Stickstoffbegasung mit potentiometrischer Endpunktsbestimmung in Anlehnung an die Vorschrift der USP XXI.

Vor jeder Bestimmung wird mit 3 Standardproben aus einer physikalischen Mischung der verwendeten Ciclopiroxolamin- und Ethylcellulosechargen ebenso verfahren.

Der Mittelwert des Lithiummethylat-Verbrauchs aus den Standardbestimmungen wird als 100%-Wert festgelegt und zur Berechnung des Gehaltes herangezogen.

1.3 Titration des Ethanolaminbestandteils

Eine 25 mg Ciclopiroxolamin entsprechende Menge Einbettung wird in 25 ml Eisessig gelöst. Die Titration erfolgt mit 0,1 N Perchlorsäure mit potentiometrischer Endpunktsanzeige.

Die Ermittlung des Perchlorsäure-Titers und die Berechnung des Ethanolamingehaltes erfolgt wie oben anhand von physikalischen Mischungen von Ciclopiroxolamin und Ethylcellulose.

2. Spektroskopische Methoden

2.1 Geräte und Materialien

Uvicon 810 Spectrophotometer, Anacomp 220 Rechner, Plotter 800;
Fa. Kontron, Eching bei München

Küvetten QS 100, 10 mm Schichtdicke; Fa. Hellma, Müllheim/
Baden

Infrared Spectrophotometer 710 B; Fa. Perkin Elmer & Co GmbH,
Überlingen

Ring Press Type OO-25; Fa. R.I.I.C., London

EM 360 A NMR Spectrometer; Fa. Varian, Darmstadt

Untersuchungsröhrchen für 60 MHz-Spektroskopie; Fa. Spintec
Spektroskopie Vertriebs-GmbH, Remshalden

Massenspektrometer CH 7; Fa. Varian, Darmstadt

Methanol z. Analyse Nr. 6009, Kaliumbromid z. Spektroskopie
Nr. 4907, Chloroform d_4 Nr 2903, Dimethylsulfoxid d_6 Nr. 2913,
Tetramethylsilan Nr. 8183; Fa. Merck, Darmstadt

2.2 Probenvorbereitung und Aufnahme der Spektren

UV/VIS-Spektroskopie

Eine 25 mg Ciclopiroxolamin entsprechende Menge Sprüheinbet-
tung wird unter Umschütteln und Lichtausschluß in einem 100 ml
Meßkolben in Methanol gelöst.

Davon werden 10,00 ml mit einer Vollpipette entnommen und in
einem Meßkolben mit Methanol ad 100,0 ml verdünnt. Diese Meß-
lösung gelangt zur Photometrie.

IR-Spektroskopie

Die Einbettungen werden in einem Achatmörser mit Kaliumbromid
innig verrieben mit 10 t Preßdruck zu Preßlingen verarbeitet.
Von diesen Preßlingen werden Spektren aufgenommen.

Massenspektroskopie^{*)}

Die trockenen Pulver werden in den Probenraum des Spektrome-

^{*)}Für die Betreuung bei der Massenspektroskopie und NMR-Spek-
troskopie danke ich Frau Ilse Stekker und Frau Karin Fritsch.

ters gegeben und die Spektren bei folgenden Bedingungen aufgenommen:

Einlaßtemperatur:	100, 110, 120, 130°C
Ionenquellentemperatur:	200°C
Elektronenenergie:	70 eV
Emission:	300 µA

H-NMR-Spektroskopie

Die Proben werden in deuteriertem Chloroform bzw. Dimethylsulfoxid gelöst, über Augenwatte in die Untersuchungsröhrchen filtriert und verschlossen. Nach Aufnahme der Spektren erfolgt ein D₂O-Austausch durch Zugabe von D₂O in die Untersuchungs-röhrchen. Die so behandelte Lösung wird abermals spektroskopiert.

3. Röntgendiffraktometrie*)

Gerät

Röntgengenerator Iso Debeyeflex 1001 mit Cu-Langanode F 60-10;
Fa. Seifert, Ahrensburg
Goniometer PW 1361, Ratemeter PW 1362, Scaler PW 4231, Timer
PW 4261; Fa. Philips, Kassel
Kunststoffprobenbehälter mit Vertiefung zur Aufnahme der Proben (20 x 10 x 2 mm).

Vorbereitung der Proben

Die Proben werden mit einer Glasplatte fest in die Vertiefungen des Probenbehälters eingepreßt und die Oberfläche glattgestrichen.

*) Frl. R. Viehbeck danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der röntgenographischen Untersuchungen am Institut für Anorganische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München

4. Einlagerung der Proben

Geräte und Materialien

Rillengläser III ax-Braunglas, 55 x 29 mm, Nr. 905372; Münnerstadter Glasfabrik, Münnerstadt Trockenschrank B 30; Fa. Memmert, Schwabach

Hygrostatfüllung: Glycerol 50%;

Lufft-Hygrometer; Fa. Kremer und Kreiler

Einlagerungsbedingungen

Die Proben werden zur Bestimmung der Lagerstabilität in die Rillengläser genau eingewogen (50 - 100 mg) und im Kühlschrank bei 4°C, in einem auf 20°C klimatisierten Raum und in einem Hygrostaten bei 40°C und 80% relativer Feuchte aufbewahrt. Nach Lösen im entsprechenden Lösungsmittel werden die gelagerten Proben direkt im Aufbewahrungsgefäß titriert.

D. Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Herstellung und Prüfung von Sprüheinbettungen des Antimykotikums Ciclopiroxolamin zur topischen Anwendung in Streupudern.

Durch Einbettung in wasserunlösliche Ethylcellulose sollte die Freisetzungsgeschwindigkeit des rasch in die Haut penetrierenden Ciclopiroxolamins reduziert und damit seine Wirkungsdauer verlängert werden.

Zur Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit wurde eine Freisetzungszelle für Puder entwickelt, in welcher die physiologische Hautfeuchte angenähert und der freigesetzte Arzneistoff kontinuierlich photometrisch erfaßt werden kann. Im Zusammenhang mit der Entwicklung der Freisetzungszelle wurde ein Rechner-Photometersystem erarbeitet, welches den automatischen Betrieb von gleichzeitig zwei Meßzellen erlaubt.

Neben der Untersuchung der Freisetzungsgeschwindigkeit wurden auch umfangreiche Untersuchungen zur chemischen und physikalischen Stabilität von Ciclopiroxolamin in seinen Sprühprodukten durchgeführt.

Gebräuchliche Pudergrundstoffe wurden auf ihre Eignung als Grundlage für Ciclopiroxolamin-Zubereitungen überprüft und ihr Einfluß auf die Arzneistoff-Freisetzung untersucht.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Die zur Bestimmung der Arzneistoff-Freisetzung aus Pudern entwickelte Apparatur enthält eine gehärtete und gequollene Gelatinemembran zur Bereitstellung von an die Hautfeuchte angepaßten Puffermengen. Die Abgabe von Lösemedium durch die Membran ist von der Membrandicke, die zwischen 495 μm und 695 μm variiert wurde, und von der Saugkraft des aufliegenden Pulvers abhängig.

Untersuchungen mit gesättigten Arzneistofflösungen zeigen, daß die Diffusion des gelösten Arzneistoffanteiles nur geringfügig durch die Membran behindert wird.

Der Diffusionskoeffizient wurde für gelöstes Ciclopirox-

olamin und die Standardmembran mit $D = 2,5 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ bestimmt.

2. Eine automatisch arbeitende Meßwert-Aufnahme und -Verarbeitungseinheit, bestehend aus dem Personal Computer Commodore 610, dem Philips Photometer PU 8600 und dem Küvettenwechsler PU 8605, ermöglicht zusammen mit entwickelten Basic-Softwareprogrammen die simultane Gehaltsbestimmung in zwei Durchfluß-Freisetzungsapparaturen. Die Software erlaubt neben der Eliminierung der photometrischen Basisliniendrift auch die Protokollierung, Weiterverarbeitung und Sicherung der Meßdaten.
3. Die Sprüheinbettung von Ciclopiroxolamin in Ethylcellulose im Labormaßstab gelingt durch Versprühen von Lösungen der Feststoffe in dem Gemisch aus 80 Teilen Frigen und 20 Teilen Ethanol, dem 3% - 10% Ethanolamin zugesetzt sind. Einbettungen mit 50% und mehr Arzneistoffanteil ergeben ein wenig voluminöses, weißes Pulver, bei dem der Arzneistoff überwiegend in Form von mikroskopisch sichtbaren Kristallnadeln vorliegt. Die Verringerung des Arzneistoffgehaltes auf 25% und 10% zu Gunsten des Ethylcelluloseanteils führt zu sehr voluminösen Pulvern, welche praktisch ausschließlich aus hohlkugelförmigen Partikeln bestehen. Der Teilchendurchmesser, der auch teilweise kollabiert vorliegenden Partikel, reicht von kleiner als $2 \mu\text{m}$ bis zu etwa $40 \mu\text{m}$.
4. Die Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit der Einbettungen im Gelatinemembranmodell ergibt, daß die Abgaberate mit steigendem Ethylcelluloseanteil an der Einbettung abnimmt. Sprüheinbettungen mit 10% Arzneistoffanteil und solche mit 25% Ciclopiroxolamin, welche mit mikrokristalliner Cellulose auf einen effektiven Arzneistoffgehalt von 10% verdünnt wurden, setzen nach 8 Versuchsstunden nur etwa $1/12$ bzw. $1/2$ der aus der nichteingebetteten Zubereitung abgegebenen Arzneistoffmenge frei. Zusatzstoffe in 25%-igen Einbettungen wie Aerosil, Glycerol

oder Dibutylphthalat erbringen in allen Fällen eine Steigerung der Freisetzung: Nach 8 Versuchsstunden ergibt sich, verglichen mit der zusatzfreien 25%-igen Sprüheinbettung, eine Freisetzungsteigerung um das 2,5-fache bei Dibutylphthalat, um das 1,7-fache bei Aerosil und das 1,4-fache bei Glycerolzusatz.

Der Austausch der höhermolekularen Ethylcellulose N 50 gegen die niedermolekulare Ethylcellulose N 22 ergibt keine unterschiedlichen Freisetzungskurven. Die Verwendung der hochmolekularen Ethylcellulose N 200 vergrößert dagegen die Freisetzungsrates wegen ungenügender Einkapselung um mehr als das Doppelte.

5. Die Korngrößenverteilung der Einbettungen ist innerhalb der apparatbedingten Grenzen beeinflussbar durch die Zusammensetzung des Sprühprodukts, durch Änderung des Sprühlösungsmittels und der Zerstäuberluftmenge.

Einbettungen mit nur 10% Arzneistoff und 90% Ethylcellulose enthalten sehr viele kleine Teilchen, die zu 77% unter 5 μm groß sind. Dagegen sind etwa 70% der Partikel von Einbettungen mit 25% und 40% Ciclopiroxolamingehalt und 75% bzw. 60% Ethylcelluloseanteil kleiner als 15 μm .

6. Die Untersuchung der spezifischen Oberflächen von ausgewählten Sprüheinbettungen mit der BET-Methode zeigten den Einfluß des Arzneistoff/Hüllstoffverhältnisses auf die spezifische Oberfläche. Einbettungen mit 10% Ciclopiroxolamin in 90% Ethylcellulose haben eine spezifische Oberfläche von 3,9 m^2/g . Bei Erhöhung des Arzneistoffgehaltes auf 25% und 40% ergeben sich spezifische Oberflächen von 6,6 und 8,9 m^2/g . Die vergleichsweise starke Vergrößerung der Oberfläche bei der 40%-igen Einbettung ist zum Teil auch auf kristalline Anteile am Pulver zurückzuführen.

Einbettungen mit 25% Ciclopiroxolamin, 10% Aerosil und 65% Ethylcellulose weisen die größte festgestellte spezifische Oberfläche mit 15,9 m^2/g auf.

Wie rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, ist diese Vergrößerung nicht nur auf einen feinen, kristallinen Anteil, sondern auch auf die Eröffnung der inneren

Hohlräume der Einbettungen zurückzuführen.

Die Oberflächenstruktur der Sprüheinbettungen ist bei Rezepturen mit geringerem Sprühlösungsmittelanteil und damit erhöhter Viskosität rauh und wulstig.

7. Für die Bestimmung von Schütt- und Stampfvolumen der Einbettungen wurde ein Stampfvolumeter, das für Kleinmengen geeignet ist, entwickelt. Mit diesem Gerät wurden Schüttvolumina von etwa 15 - 45 ml/g und Stampfvolumina von etwa 7 - 25 ml/g, abhängig von der Zusammensetzung der Einbettung, ermittelt.

Das Feuchtigkeits-Aufsaugevermögen der Sprüheinbettungen wurde mit einer Apparatur nach BAUMANN und gravimetrisch bestimmt.

Während unverarbeitetes Ciclopiroxolamin und sprühgetrocknete Ethylcellulose nur etwa 0,2 ml Feuchtigkeit je g Pulver aufnehmen können, saugen Sprüheinbettungen beträchtliche Mengen Wasser auf. Einbettungen mit 10% Ciclopiroxolamin nehmen unter den gewählten Versuchsbedingungen 5,6 ml/g, 25%-ige Einbettungen 6,7 ml/g Feuchte auf.

8. Mit Hilfe von Infrarot-, Ultraviolett- und Kernresonanzspektroskopie konnte nachgewiesen werden, daß der Säurebestandteil des Arzneistoffes während des Sprühvorganges keiner Zersetzung unterliegt.

Abhängig von den Herstellungsbedingungen führt die Sprühtrocknung oder -einbettung von Ciclopiroxolamin zu einem Verlust von maximal 50% des basischen Ciclopiroxolamin-Bestandteils Ethanolamin. Durch Beimischung von Ethanolamin zur Sprühlösung können Produkte mit korrektem Ethanolamingehalt erhalten werden.

Sprüheinbettungen, welche 9 Monate bei 4°C und bei 20°C gelagert wurden, zeigten keine Veränderung des Arzneistoffgehaltes.

Die Freisetzung der 25%-igen Zubereitung im Gelatinemembranmodell ist ebenfalls unverändert.

Unverarbeitetes Ciclopiroxolamin sowie Einbettungen, welche 50 Tage bei 40°C und 80% rel. Feuchte gelagert wurden, haben bei unverändertem Säureanteil nur noch einen Restgehalt

von 50% Ethanolamin.

Wie mikroskopische und röntgendiffraktometrische Untersuchungen zeigen, weisen Einbettungen mit 40% Arzneistoffgehalt sofort nach Herstellung und im Verlauf der Lagerung vermehrt kristalline Bereiche auf. Einbettungen mit 25% und 10% Arzneistoffgehalt fallen bei der Herstellung röntgenamorph an. Während der amorphe Zustand bei 10%-igen Einbettungen nach 5 Monaten Lagerung bei 20°C erhalten ist, sind bei 25%-igen Einbettungen Kristallisations-Erscheinungen feststellbar.

9. Die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Pudergrundstoffen und Ciclopiroxolamin ergab, daß Eisen- oder Aluminiumionen-haltige Pudergrundstoffe zur Zubereitung von Ciclopiroxolamin-Pudern weniger geeignet sind.

Im Gelatinemembranmodell konnte eine starke Einflußnahme der Pudergrundlage auf die Arzneistoff-Freisetzung aus 10%-igen Pudern festgestellt werden.

Talkum und Titandioxid-Grundlagen ergeben ausgeprägte Maxima der Freisetzungsraten nach 20 Versuchsminuten.

Puder mit mikrokristalliner Cellulose besitzen nach 20 Versuchsminuten ein um etwa 50% niedrigeres Freisetzungsmaximum, während die Abgabe aus Zubereitungen mit veretherter Stärke ohne ausgeprägtes Maximum und somit am gleichförmigsten verläuft.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) SCHUNACK, W., K. MAYER und M. HAAKE
Arzneistoffe
Friedrich Vieweg & Sohn, Braunschweig, Wiesbaden 1984
- (2) RAAB, W.
Mykosebehandlung mit Imidazolderivaten
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1978
- (3) RIETH, H.
Pilzdiagnostik-Mykosentherapie
Notamed Verlag, Melsungen 1984
- (4) LOHAUS, G. und W. DITTMAR
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31, 1311 (1981)
- (5) DITTMAR, W.
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31, 1331 (1981)
- (6) TORRES, J., CH. SAVOPOULOS und W. DITTMAR
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31, 1373 (1981)
- (7) ADAM, W., H.G. PEIL, CH. SAVOPOULOS und O. VANDERBEKE
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31, 1360 (1981)
- (8) DITTMAR, W. und G. LOHAUS
Arzneim. Forsch./Drug Res. 23, 670 (1973)
- (9) DITTMAR, W., H.-M. KELLNER, W. PETRI und W.-H. WAGNER
in Rietbrock/Schnieders (Hrsg.)
Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York 1979
- (10) DITTMAR, W. und W. GRAU
Ärztl. Kosmetologie 9, 209 (1973)
- (11) DITTMAR, W., W. GRAU, W. RAETHER, E. SCHRINNER und
W.-H. WAGNER
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31, 1317 (1981)
- (12) DOELKER, E. und P. BURI
Pharm. Acta Helv. 50, 73 (1975)
- (13) NIXON, J.R. (Hrsg.)
Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 3
Marcel Dekker Inc., New York, Basel 1976

- (14) BEYER, C.
Acta Pharm. Technol. 24, 171 (1978)
- (15) VIEGAS, T.X., A.H. KIBBE, A.H. HIKAL, R.W. CLEARY und
A.B. JONES
Pharm. Res. 3, 88 (1986)
- (16) SPRUANCE, S.L., M.B. McKEOUGH und J.R. CARDINAL
Antimicrob. Agents Chemother. 25, 10 (1984)
- (17) ANJO, D.M., R.J. FELDMANN und H.I. MAIBACH
in Percutaneous Absorption of Steroids
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco 1980
- (18) KLIGMAN, A.M.
Drug Dev. Ind. Pharm. 9, 521 (1983)
- (19) STRICKER, H. und A. LEBER
Acta Pharm. Technol. 29, 265 (1983)
- (20) PFLEGEL, P.
Pharmazie 38, 671 (1983)
- (21) LOTH, H. und A. HOLLA-BENNINGER
Pharm. Ind. 40, 256 (1978)
- (22) SCHULTE, K.E. und J. SACHSE
Pharmazie 20, 412 (1965)
- (23) THOMA, K.
Dermatika, Werbe- und Vertriebsgesellschaft dtsch.
Apotheker m.b.H., Frankfurt/M. 1983
- (24) FIEDLER, P. und H. PREUSCH
Arzneim. Forsch. 3, 415 (1953)
- (25) BRIAN, W.B.
Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption
Marcel Dekker Inc., New York, Basel 1983
- (26) PETRI, W.
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31, 1332 (1981)
- (27) STÜTTGEN, G. und H. SCHAEFER
Funktionelle Dermatologie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1974

- (28) RICHTER, B., J. KARY und R. VOIGT
Pharmazie 30, 591 (1975)
- (29) OSAMURA, H.
J. Dermatol. 9, 45 (1982)
- (30) FRANKE AUGST, H., P. SPEISER und O. LUTZ
Pharm. Ind. 39, 76 (1977)
- (31) WENG, H.-L. und E.L. PARROTT
J. Pharm. Sci. 72, 186 (1983)
- (32) KURIKI, T., T. TSUJIYAMA, R. GURNIAK und N. SUZUKI
Bunseki Kagaku 25, 407 (1976)
- (33) KURIKI, T., T. TSUJIYAMA, N. SUZUKI und N. SUZUKI
Bunseki Kagaku 24, 113 (1975)
- (34) HERRMANN, F., H. IPPEN, H. SCHAEFER und G. STÜTTGEN
Biochemie der Haut
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973
- (35) THOMA, K.
Biopharmazie der Dermatika
Schriftenreihe der Bundesapothekerkammer zur wissenschaftlichen Fortbildung III
Vertriebsges. dtsh. Apotheker mbH., Frankfurt 1983
- (36) MUTSCHLER, E.
Arzneimittelwirkungen
Wiss. Verlagsgesell. mbH., Stuttgart 1981
- (37) HADGRAFT, J.
Int. J. Pharm. 16, 255 (1983)
- (38) SHAW, J.E. und C. MITCHELL
J. Toxicol.-Cut. & Ocular Toxicol. 2, 249 (1983)
- (39) LIPPOLD, B.C.
Pharm. Acta Helv. 59, 166 (1984)
- (40) STEGER, M. und H.H. HEINRICHS
Git-Suppl. 3, 53 (1983)
- (41) ALPERMANN, H.G. und E. SCHÜTZ
Arzneim. Forsch./Drug Res. 31, 1328 (1981)

- (42) PETRI, W.
13. Int. Congr. Chemother., Wien 1983
- (43) MERKLE, H.P. und P. SPEISER
Pharm. Ind. 37, 555 (1975)
- (44) EL EGAKEY, M.A. und P.P. SPEISER
Acta Pharm. Technol. 28, 169 (1982)
- (45) BENITA, S. und M. DONBROW
J. Pharm. Pharmacol. 34, 77 (1981)
- (46) BROPHY, M.R. und P.D. DEASY
J. Pharm. Pharmacol. 33, 495 (1981)
- (47) BÜCHI LABORATORY-TECHNIQUES LTD.
Minispray Information Nr. 1
- (48) HERCULES INC.
Chemical and Physical Properties of Hercules Ethyl-cellulose, Firmenschrift 1983
- (49) NIXON, J.R. und G.A. AGYLIRAH
Acta Pharm. Technol. 28, 137 (1982)
- (50) KIRCHER, W., H. RUPPRECHT und K. UNGER
Pharm. Ind. 43, 73 (1981)
- (51) ATTIA, M.A., A.E. ABOUTALEB und F.S. HABIB
Pharmazie 37, 274 (1982)
- (52) SURYAKUSUMA, H. und H.W. JUN
J. Pharm. Pharmacol. 36, 497 (1983)
- (53) SÜSS, W.
Pharmazie 38, 530 (1983)
- (54) LIPPOLD, B.C., B.H. LIPPOLD und G.B. SGOLL
Pharm. Ind. 42, 745 (1980)
- (55) HERZFELDT, C.-D. und H. PRIEWER
Acta Pharm. Technol. 28, 191 (1982)
- (56) BLOCH, D.W., M.A. EL EGAKEY und P. SPEISER
Pharm. Acta Helv. 58, 14 (1983)
- (57) MATSUDA, Y., S. KAWAGUCHI, H. KOBAYASHI und J. NISHIJO
J. Pharm. Sci. 73, 173 (1984)

- (58) GARTZ, J.E.F.
Pharmazie 36, 784 (1981)
- (59) CORRIGAN, O.I., E.M. HOLOHAN und M.R. REILLY
Drug Dev. Ind. Pharm. 11, 677 (1985)
- (60) NÜRNBERG, E.
Pharm. Ind. 38, 74 (1976)
- (61) RÄSÄNEN, L.
Acta Pharm. Fenn. 91, 33 (1982)
- (62) TRAUE, J. und H. KALA
Pharmazie 39, 233 (1984)
- (63) FANKHAUSER, P.
Acta Pharm. Technol. 28, 311 (1982)
- (64) STAHL, P.H.
Feuchtigkeit und Trocknen in der Pharmazeutischen Technologie
Dr. K. Steinkopff Verlag, Darmstadt 1980
- (65) KAWASHIMA, Y., S.Y. LIN, M. UEDA und H. TAKENAKA
Int. J. Pharm. 18, 335 (1984)
- (66) VOELLMY, C., P. SPEISER und M. SOLIVA
J. Pharm. Sci. 66, 631 (1977)
- (67) TAKENAKA, H., Y. KAWASHIMA und S.-Y. LIN
J. Pharm. Sci. 69, 1388 (1980)
- (68) HERZFELDT, C.-D. und H. PRIEWER
Pharm. Ztg. 128, 1589 (1983)
- (69) SCHMIDT, D.C., J.L. FINNAN und R.E. LISA
US Pat. 4,486,435
- (70) KALA, H., H. MOLDENHAUER, R. GIESE, G. KEDVESSY, B. SELMECZI und K. PINTYE-HODI
Pharmazie 37, 129 (1982)
- (71) MASTERS, K.
Spray Drying Handbook
George Godwin Verlag, London 1985
- (72) TURCK, E.
Chem. Ing. Techn. 25, 620 (1953)

- (73) SUCKER, H., P. FUCHS und P. SPEISER
Pharmazeutische Technologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978
- (74) KOUCHIWA, S., N. MASAMI, I. SHIGERU , M. HIROSHI und
T. NAGAI
Chem. Pharm. Bull. 33, 2452 (1985)
- (75) STANIFORTH, J.N., J.E. REES, F.K. LAI und J.A. HERSEY
J. Pharm. Pharmacol. 34, 141 (1982)
- (76) NIXON, J.R. und M.S. HARRIS
Acta Pharm. Technol. 29, 41 (1983)
- (77) FOERST, W. (Hrsg.)
Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Bd. 2/1
Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Berlin 1961
- (78) JUNGINGER, H.
Habilitationsschrift, 1977
- (79) FELTKAMP, H., P. FUCHS und H. SUCKER (Hrsg.)
Pharmazeutische Qualitätskontrolle
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1983
- (80) HAUSCHILD, F.
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB Georg Thieme, Leipzig 1973
- (81) RITSCHHEL, W.A.
Angewandte Biopharmazie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1973
- (82) TRONNIER, H.
in THOMA, K., Dermatika
Werbe- und Vertriebsgesellschaft dtsh. Apotheker mbH,
Frankfurt 1983
- (83) BAUMANN, H.
Fette, Seifen, Anstrichm. 68, 741 (1966)
- (84) NÜRNBERG, E.
Acta Pharm. Technol. 26, 39 (1980)
- (85) ORR, C.
Chem.-Ing.-Tech. 48, 680 (1976)

- (86) KAWASHIMA, Y., S.Y. LIN und H. TAKENAKA
Drug Dev. Ind. Pharm. 9, 1445 (1983)
- (87) SENJKOVIC, R. und I. JALSENJAK
J. Pharm.-Pharmacol. 33, 665 (1981)
- (88) MERKLE, H.P. und P. SPEISER
J. Pharm. Sci. 62, 1445 (1973)
- (89) ESKILSON, C., C. APPELGREN und C. BOGENTOFT
Acta Pharm. Suec. 13, 285 (1976)
- (90) ROUTHER, W.
Acta Pharm. Technol. 22, 55 (1976)
- (91) ROTHEGANG, G.
Acta Pharm. Technol. Suppl. 1, 99 (1976)
- (92) LIPPOLD, B.C. und A. OHM
Int. J. Pharm. 28, 67 (1986)
- (93) NÜRNBERG, E. und E. GRAF
Pharm. Unserer Zeit 1, 1 (1974)
- (94) NEUFELD, R.J., M. ARBELOA und T.M.S. CHANG
Appl. Biochem. Biotechnol. 10, 109 (1984)
- (95) TAKENAKA, H., Y. KAWASHIMA, Y. CHIKAMATSU und Y. ANDO
Chem. Pharm. Bull. 30, 2189 (1982)
- (96) AKIMITSU, S., K. MATSUBARA und N. SUZUKI
Yakuzaigaku 37, 164 (1977)
- (97) ALVAREZ-FUSTER, C., N. MIDOUX, A. LAURENT und
J.C. CHARPENTIER
Chem. Eng. Sci. 35, 1717 (1980)
- (98) BLAUWHOFF, P.M.M., G.F. VERSTEEG und W.P.M. VAN SWAAIJ
Chem. Eng. Sci. 39, 207 (1984)
- (99) ALVAREZ-FUSTER, C., N. MIDOUX, A. LAURENT und
J.C. CHARPENTIER
Chem. Eng. Sci. 36, 1513 (1980)
- (100) TAKANAKA, H., Y. KAWASHIMA, S.Y. LIN und Y. ANDO
J. Pharm. Sci. 71, 914 (1982)

- (101) TAKENAKA, H., Y. KAWASHIMA und R. ISHIBASHI
Drug Dev. Ind. Pharm. 3, 459 (1977)
- (102) MARTIN, A.N., J. SWARBRICK und A. CAMMARATA
Physikalische Pharmazie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1980
- (103) BAUER, L. und O. EXNER
Angew. Chem. 86, 419 (1974)
- (104) ANTELO, J.M., F. ARCE, J. CASADO, M. SASTRE und A. VARELA
J. Chem. Eng. 29, 10 (1984)
- (105) HERZFELDT, C.-D. und R. BREHM
Pharmazie 38, 204 (1983)
- (106) GRAF, E. und E. NÜRNBERG
Pharm. Unserer Zeit 3, 49 (1974)
- (107) BURGER, A.
in Topics in Pharmaceutical Sciences
Elsevier Science Publishers B.V. 1983
- (108) CORRIGAN, O.I. und E.M. HOLOHAN
J. Pharm. Pharmacol. 36, 217 (1984)
- (109) TAKENAKA, H., Y. KAWASHIMA und S.Y. LIN
J. Pharm. Sci. 70, 1256 (1981)
- (110) CORRIGAN, O.I., K. SABRA und E.M. HOLOHAN
Drug Dev. Ind. Pharm. 9, 1 (1983)
- (111) JUNGINGER, H.
Pharm. Ind. 36, 100 (1974)
- (112) JUNGINGER, H.
Pharm. Ind. 36, 333 (1974)
- (113) BENJAMIN, E.J., M. LEE, J. TOM, L.-Y. LIN, M. HENESIAN
und D. WU
Int. J. Pharm. 14, 209 (1983)
- (114) BEYER, C.
Acta Pharm. Technol. 27, 1 (1981)
- (115) THOMA, K.
Arzneimittelstabilität
Werbe- und Vertriebsgesellschaft dtsh. Apotheker mbH,
Frankfurt 1978

- (116) JANYSTIN, H.
Taschenbuch der modernen Parfümerie und Kosmetik
Wissenschaftl. Verlagsgesell. mbH, Stuttgart 1974
- (117) SCHRADER, K.
Grundlagen und Rezepturen der Kosmetika
Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg 1979
- (118) GSTIRNER, F.
Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1960
- (119) JELLINEK, J.S.
Kosmetologie
Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg 1976
- (120) NOWAK, G.A.
Die kosmetischen Präparate
Verlag für chem. Industrie H. Ziolkowsky KG, Augsburg 1984
- (121) VOIGT, R.
Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie
Verlag Chemie, Weinheim, New York 1982
- (122) CZETSCH -LINDENWALD, H. v., und F. SCHMIDT-LA BAUME
Salben Puder Externa
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956
- (123) DELGADO, C.-F., R.M. DELGADO und M.E. GAMIZ
Ars. Pharm. 25, 175 (1984)
- (124) ZOGRAFI, G., M.J. KOTNY, A.Y.S. YANG und G.S. BRENNER
Int. J. Pharm. 18, 99 (1984)
- (125) SCHÖLLER, C. und H.P. FIEDLER
Arzneim. Forsch./Drug Res. 2, 336 (1952)
- (126) KARGL, E.
Riechstoffe, Aromen, Körperpflegemittel 14, 401 (1962)

L e b e n s l a u f

Hans Paul Maximilian Hilmer geb. 15.03.56 in München als Sohn
des Ingenieurs Johann Hilmer und
seiner Ehefrau Marga Hilmer, geb.
Löder;
seit 1985 verheiratet mit Frau
Dr. Monica Struve-Hilmer,
geb. Struve

Schulbildung: 1962-1966 Forellenschule München
1966-1967 Hauptschule an der Feld-
bergstraße München
1967-1976 Maria-Theresia-Gymnasium
München
Reifeprüfung 25.06.1976

Wehrdienst: Juli 1976-September 1977

Berufsausbildung:

Studium der Pharmazie: WS 1977/78-WS 1980/81 an der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

Praktische Ausbildung: Mai 1981-April 1982 in der
Josephsburg-Apotheke München

Approbation als Apotheker: 07.07.1982

Wissenschaftliche Tätigkeit: August 1982 bis Juli 1986 unter
Anleitung von Herrn Prof. Dr.
K. Thoma am Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der Ludwig-
Maximilians-Universität München

Berufliche Tätigkeit: August 1982 bis Juli 1986 wissen-
schaftliche Hilfskraft am Lehr-
stuhl für Pharmazeutische Techno-
logie der Ludwig-Maximilians-
Universität München

